Aus der Universitäts-Augenklinik Marburg a. d. Lahn
Direktor: Prof. Dr. med. W. Straub

Das Verhalten der Uveadurchblutung bei Einwirkung vasoaktiver Substanzen

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades
in der gesamten Medizin der Hohen Medizinischen Fakultät
der Philipps-Universität zu Marburg

vorgelegt von

Jutta Bröte, geb. Pohl
aus Berlin

Marburg 1967

Kleinoffsetdruck: Görich & Weiershäuser, Marburg

Aus der Universitäts-Augenklinik Marburg a. d. Lahn
Direktor: Prof. Dr. med. W. Straub

Das Verhalten der Uveadurchblutung bei Einwirkung vasoaktiver Substanzen

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades
in der gesamten Medizin der Hohen Medizinischen Fakultät
der Philipps-Universität zu Marburg

vorgelegt von

Jutta Bröte, geb. Pohl
aus Berlin

Marburg 1967

Kleinoffsetdruck: Görich & Weiershäuser, Marburg

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Angenommen von der Medizinischen Fakultät
der Universität am: 9. 5. 1967

gedruckt mit Genehmigung der Fakultät
Dekan: Prof.Dr.med. Dr.med.dent. H. Heuser
Referent: Doz.Dr.med. J.H. Rodenhäuser
Correferent: Prof.Dr.med. W. Straub

Meinen Eltern in Dankbarkeit

gewidmet.

Inhaltsverzeichnis:

		Seite
I.	Einleitung	1
II.	Anatomische Vorbemerkungen	2
	1. Das Gefäßsystem des Auges	2
	a) Das Gefäßsystem der Retina	2
	b) Das Gefäßsystem der Uvea	3
	c) Die Kollateralkreisläufe am Auge	4
	2. Die Abweichungen des Gefäßsystems bei der Katze	5
III.	Pharmakologie der geprüften Substanzen und Literaturübersicht	6
	1. Complamin	6
	2. Segontin	8
	3. Persantin	1o
	4. Nepresol	11
	5. Kallikrein	13
	6. Zusammenfassung	15
IV.	Methodik und Versuchsanordnung	16
	1. Meßelemente zur Durchblutungsregistrierung des Ciliarkörpers und der Aderhaut	16
	a) Meßprinzip	18
	b) Befestigung der Meßköpfe am Auge	19
	c) Auswertung der Meßergebnisse	22
	2. Versuchstiere, Narkose, Lagerung	22
	3. Messung des intraokularen Druckes	24
	4. Blutdruckregistrierung	24
	5. Injektionen	24
	6. Registriertechnik	25
V.	Ergebnisse	25
	1. Complamin	25
	2. Segontin	27
	3. Persantin	29
	4. Nepresol	31
	5. Kallikrein	33
VI.	Schlußbetrachtungen	34
VII.	Zusammenfassung	42
VIII.	Literaturverzeichnis	44

I. Einleitung

Trotz der zahlreichen, kaum mehr übersehbaren Arbeiten über die intraocularen Zirkulationsverhältnisse bestehen heute noch recht unterschiedliche Vorstellungen über die intraocularen Kreislauf- und Druckregulationen. Ebenso unterschiedlich werden die Wirkungen vasoaktiver Pharmaka auf die intraocularen Gefäße beurteilt. Nicht selten weichen dabei die Ansichten über den durchblutungsverbessernden Erfolg mit ein und demselben Medikament so stark voneinander ab, daß er von manchen Autoren als "sehr gut", von anderen als "gleich Null" oder gar als "negativ" bezeichnet wird.

Die Ursache hierfür liegt zweifellos in den Unzulänglichkeiten der bisherigen Methoden, die zur Testung der Pharmaka herangezogen wurden. So versuchte man beispielsweise durch mikroskopische Betrachtung der Uveagefäße (ZWIAUER und BORNSCHEIN 1949), durch plethysmographische Methoden (SCHLEGEL 1959) und durch fortlaufende Temperaturmessungen (v. SALLMANN, MACRI, WANKO und GRIMES 1956) das Verhalten der Uveadurchblutung bei Einwirkung vasoaktiver Stoffe zu ergründen.

Aber erst in den letzten Jahren wurden calorimetrische Verfahren (NIESEL und KONSTAS 1959; BILL 196o; RODENHÄUSER 196o) mitgeteilt, die eine einwandfreie Bestimmung der intraocularen Durchblutung erlauben.

Die beängstigende Zunahme der intraocularen Gefäßerkrankungen innerhalb des letzten Jahrzehnts und die dadurch aufgeworfenen therapeutischen Fragestellungen veranlaßten die hier vorgelegten tierexperimentellen Untersuchungen über die Wirkung einiger vasoaktiver Pharmaka auf die Uveadurchblutung.

II. Anatomische Vorbemerkungen

1. Das Gefäßsystem des Auges

Das Auge und seine Adnexe werden von der A. ophthalmica, einem Ast der A. carotis interna, mit Blut versorgt. Man unterscheidet am Auge das retinale und das uveale Kreislaufsystem (Abb. 1).

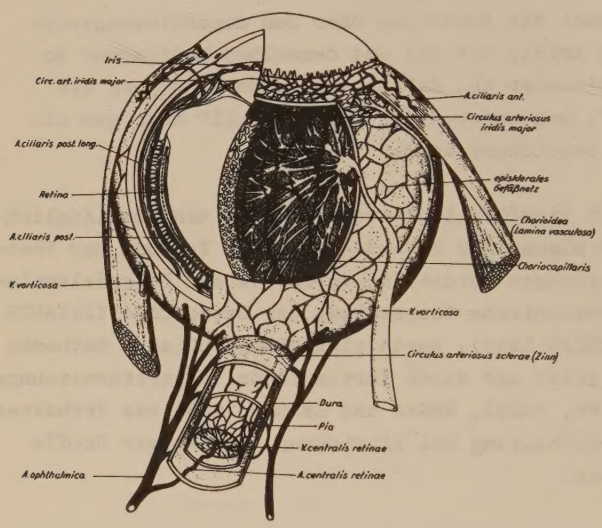


Abb. 1: Schema über den Aufbau des Gefäßsystems am menschlichen Auge (nach ROHEN, Anatomie des Auges, in "Der Augenarzt", G. Thieme Verlag, Stuttgart 1958).

a) Das Gefäßsystem der Retina

Die Netzhautgefäße gehen von der A. centralis aus. Diese entspringt meist direkt aus der A. ophthalmica und tritt in 6-11 mm Entfernung vom Bulbus in den N. opticus ein, in dessen Mitte sie bis zur Papille verläuft. Hier gabelt sie sich in zwei Hauptstämme (A. papillaris superior et inferior), die sich noch im Bereich des Sehnervenkopfes in je einen Ramus temporalis et nasalis aufteilen. Diese breiten sich dichotom verzweigend in der Nervenfaserschicht bis zur Ora serra-

ta aus und versorgen die inneren Netzhautschichten bis zur inneren Körnerschicht.

Die retinalen Gefäße stellen Endarterien dar, die untereinander nicht anastomosieren. Sie besitzen im Gegensatz zu der A. centralis keine Membrana elastica interna, doch werden alle Wandschichten geflechtartig von einem elastischen Netz durchzogen (MEVES). Die Netzhautarterien sind daher in bezug auf ihre elastische Substanz den Arteriolen anderer Gefäßgebiete gleichzusetzen.

An der Ora serrata gehen die arteriellen Gefäße über sogenannte "Shuntkapillaren" (THURANSZKY) in den venösen Kreislauf über. Aus den Kapillaren bilden sich "Wurzelvenen", dann die den Arterien entsprechenden größeren Venenstämme, die schließlich in die V. centralis retinae münden. Diese anastomosiert mit Ästen der V. ophthalmica superior et inferior, ergießt ihr Blut aber meist selbständig in den Sinus cavernosus.

b) Das Gefäßsystem der Uvea

Die Arterien des uvealen Gefäßsystems verlaufen nach ihrem Abgang aus der A. ophthalmica seitlich vom N. opticus und durchbohren ringsum den Sehnerveneintritt der Sklera.

Die Aa. ciliares post. breves, die die Aderhaut versorgen, gehen senkrecht durch die Sklera hindurch. Sie verästeln sich reich in der Schicht der großen und mittleren Gefäße. Über sogenannte "Brückenstücke", die als stumpfförmige Präkapillaren von den Arteriolen ausgehen, münden sie in das weite Bett der Choriocapillaris.

Die beiden Aa. ciliares post. longae nasalis et temporalis treten etwas weiter vorn durch schrägverlaufende intrasklerale Kanäle in das Augeninnere ein. Sie ziehen in der Suprachorioidea unverzweigt bis zum Ciliarkörper.

Hier bilden sie zusammen mit den vorderen Ciliararterien den Circulus arteriosus iridis major.

Die Aa. ciliares ant. sind keine direkten Äste der A. ophthalmica, sondern gehen von den Arterien der vier geraden Augenmuskeln aus. Nach Abgabe kleinerer Zweige zur Sklera und zur Conjunctiva durchdringen sie die Lederhaut am Cornealrand, um sich an der Bildung des arteriellen Gefäßkranzes in der Nähe des Ciliarmuskels (Circulus arteriosus iridis major) zu beteiligen.

Im Gegensatz zum retinalen Gefäßsystem verlaufen die Venen in der Uvea nicht zusammen mit den Arterien. Aus der Choriocapillaris sammelt sich das Blut in den 4-6 Vortexvenen, die sich mit der V. opthalmica superior et inferior vereinigen. Unter weiterer Aufnahme von Zuflüssen aus dem Venennetz der Adnexe münden diese meist in den Sinus cavernosus.

c) Die Kollateralkreisläufe am Auge

Der hintere Kollateralkreislauf: Rings um den Sehnerveneintritt bilden Zweige der Aa. ciliares post. breves durch Anastomosierung einen arteriellen Ring, den Circulus arteriosus sklerae (ZINNscher Gefäßkranz). Von diesem gehen zahlreiche Ästchen zur Versorgung der Umgebung aus, die ihr Blut aber nicht über entsprechende Venen, sondern über die V. centralis retinae abführen. Auf diese Weise kann das Blut von den Ciliargefäßen unter Umgehung des intraocularen Kreislaufes in die V. ophthalmica umgeleitet werden.

Der vordere Kollateralkreislauf: Am vorderen Bulbusabschnitt haben wir ähnliche Verhältnisse. Auch hier bestehen über ein plexusartig erweitertes Kapillarsystem Verbindungen zwischen den Aa. ciliares ant. und den episkleralen Venen.

2. Die Abweichungen des Gefäßsystems bei der Katze

Über die Kreislaufverhältnisse am Katzenauge (Abb. 2) liegen Arbeiten von THURANSZKY (1957) sowie WONG und MACRI (1964) vor.

Abb. 2: Basalarteriensystem der Katze (nach THURANSZKY in "Der Blutkreislauf der Netzhaut", Verlag der Ungar. Akademie der Wissenschaften, 1957)
1. A.centralis retinae; 2. A. ciliaris; 3. A.maxillaris interna; 4. A.ophthalmica; 5. Basales Anastomosensystem mit Circulus arteriosus Willisii; 6. A.pharyngea ascendens; 7. A.maxillaris interna; 8. A.maxillaris externa; 11. A.carotis communis.

Hiernach ist bei der Katze die A. carotis interna meist obliteriert. Die A. maxillaris interna, die aus der A. carotis externa kommt, bildet an der Orbitaspitze ein arterielles Rete (WONG und MACRI), aus dem die A. ophthalmica entsteht. Aus ihrem gemeinsamen Stamm gehen kurz

hinter dem Bulbus zwei Aa. ciliares post. longae ab, die einige Millimeter neben der Papille die Sklera durchbohren und in der Epichorioidea an der Iriswurzel ziehen. Hier verzweigen sie sich zur Bildung des Circulus arteriosus iridis major. Noch bevor sie durch die Sklera hindurchtreten, geben die beiden langen hinteren Ciliararterien kleinere Rami ab, die sich um den N. opticus zu einem arteriellen Plexus verästeln, von dem Gefäße zur Versorgung der Aderhaut ausgehen. Diese entsprechen den Aa. ciliares post. breves anderer Arten.

Der venöse Abfluß der Uvea erfolgt über mehrere kurze Vortexvenen sowie zwei stärker ausgebildete Vv. ciliares longae, die zusammen mit den Arterien verlaufen. Ein SCHLEMMscher Kanal fehlt. An seiner Stelle findet sich ein 7 - 8 mm breiter intraskleral gelegener venöser Gefäßring, der Circulus venosus HOVII. Er hat direkte venöse Verbindungen zur Aderhaut und den Vortexvenen.

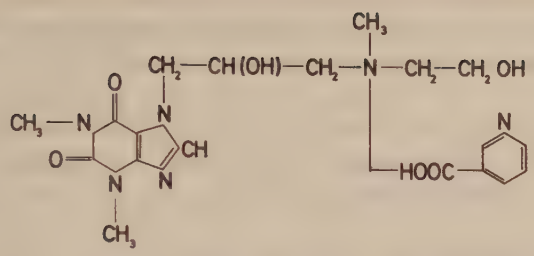
Die retinalen Gefäße sind bei der Katze nicht differenziert. Am Rande der Papille treten 5 - 6 Arterien in das Auge ein, doch ist es bisher nicht geklärt, ob es sich hierbei um Äste des hinteren Ciliargefäßsystems oder um Äste einer Zentralarterie aus der A. ophthalmica handelt.

Das venöse Blut wird über vordere Ciliarvenen, Vortexvenen und hintere Verbindungen zum venösen Plexus ophthalmicus abgeleitet.

III. Pharmakologie der geprüften Substanzen und Literaturübersicht

1. Complamin

Complamin ist das Salz der Nikotinsäure mit einer Theophyllinbase.



=7-[2-Hydroxy-3-(N-2-hydroxyaethyl-N-methylamino) propyl]-1.3- Dimethylxanthin-Pyridin-3-carboxylat

In zahlreichen tierexperimentellen und klinischen Untersuchungen wurden im wesentlichen folgende Wirkungen beschrieben:

a) Verbesserung der Durchblutung in minderdurchblutetem Gewebe,
b) Senkung des Cholesterinspiegels,
c) Aktivierung der Fibrinolyse,
d) Steigerung der Herzleistung.

Wie FRANK und NASSE in einer Arbeit über die Wirkung der Nikotinsäure hervorhoben, wird der Nikotinsäureanteil des Complamins als Ausgangssubstanz in der DPN-Synthese verwandt. Complamin führt daher zu einer Steigerung der Oxydationsprozesse in minderdurchblutetem Gewebe. Als Folge wird vermehrt CO_2 an das Blut abgegeben und die Dissoziationskonstante für Oxyhämoglobin so verändert, daß das verfügbare O_2 verstärkt ausgenutzt werden kann. Die Steigerung der Stoffwechselvorgänge bewirkt darüber hinaus eine Eröffnung von Arteriolen und Reservekapillaren sowie eine Blutströmungsbeschleunigung (FRANK und NASSE; HEIM und STORCK; KAPPERT; SPERLING).

Die Senkung des Cholesterinspiegels im Blut geschieht ebenfalls durch die Anregung der DPN-Bildung. Durch das größere DPN-Angebot wird das Gleichgewicht DPN + $TPNH_2 \rightleftharpoons DPNH_2$ + TPN mit Hilfe von Transhydrogenasen zu Ungunsten des $TPNH_2$ verschoben, das zur Cholesterinsynthese benötigt wird (FRANK und NASSE).

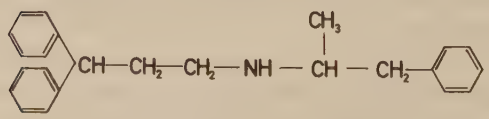
Die nach Complamin auftretende verstärkte Fibrinolyse erklärte STAMM als eine Mobilisierung körpereigener Aktivatorsysteme, da sie nur in vivo zu beobachten ist.

Am Herzen wurde nach Complamingabe eine positive inotrope Wirkung mit gleichzeitiger Vergrößerung des Schlag- und Minutenvolumens festgestellt (HEIM und STORCK, KAPPERT).

Bei Katzen führten 15o mg/kg Complamin i.v. zu einem deutlichen Blutdruckabfall, der sich nur langsam wieder normalisierte. Am Menschen wurde nach 6oo mg Complamin i.v. keine wesentliche Änderung des arteriellen Mitteldruckes gesehen, obwohl es zu deutlichen Amplitudenzunahmen kam (HEIM und STORCK, HEMMER und DIEZEMANN).

Nach klinischen Erfahrungen hat sich Complamin bei peripheren und cerebralen Gefäßkrankheiten organischer Ursache sehr gut bewährt (BERGER u.a.; BLASCHKE; EHRENBERG; HEIM und STORCK; KESSENS). Untersuchungen mit Thermosonden und der Stickoxydulmethode ergaben am Menschen keine Beeinflussung der Gehirndurchblutung (KAPPERT). Dagegen wurden mit Hilfe der Schädelrheographie (SCHREIBER) und durch elektroenzephalographische Beobachtungen (FLÜGEL u.a.) Ergebnisse gewonnen, die auf eine Vermehrung der cerebralen Durchblutung schließen lassen. MAU teilte Therapieerfolge bei degenerativen Durchblutungsstörungen am Augenhintergrund mit.

2. Segontin



= N- [3'-Phenyl-propyl-(2')] -1.1-diphenyl-propyl-(3)-amin

Nach tierexperimentellen Versuchsreihen und Beobachtungen am Menschen zeichnet sich Segontin vor allem durch folgende Wirkungen aus:

a) Dämpfung des sympathischen Systems,
b) Sedation,
c) Verbesserung der Coronardurchblutung.

Die Dämpfung des sympathischen Systems kommt über einen lokalanaesthetischen Effekt, der die Reizübertragung in den Ganglien blockiert, eine Beeinflussung des zentralen Sympathicustonus und weiterhin durch leicht sympathikolytische Eigenschaften zustande (LINDNER; GROTH; WOHLRAB;).

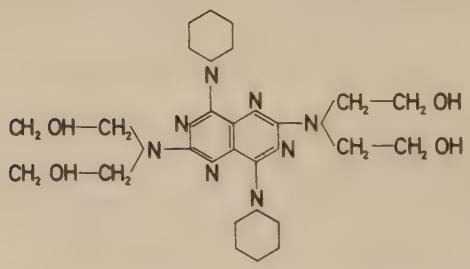
Die sedative Wirkung der Substanz beruht auf der Sympathicusdämpfung und auf einer Herabsetzung des Serotoningehaltes des Gehirns (SCHÖNE und LINDNER; WOHLRAB).

Eine Verbesserung der coronaren Durchblutung wurde in zahlreichen tierexperimentellen und klinischen Untersuchungen festgestellt. Als Ursache wird eine Gefäßerweiterung durch einen direkten Angriffspunkt an der Gefäßmuskulatur angenommen (BÖHM u.a.; BRAASCH und FLECK; KOCHSIEK u.a.; LINDNER; RATSCHOW und SCHOOP). Von einigen Autoren wird darüber hinaus eine Stoffwechselbeeinflussung diskutiert, da gleichzeitig der O_2-Verbrauch herabgesetzt wird (BRAASCH und FLECK; KOCHSIEK u.a.). Außerdem wurde bei geringen Dosen eine leichte positiv inotrope Wirkung und bei hohen Dosierungen eine Verzögerung der Reizleitung beobachtet (LINDNER).

Bei Hunden kam es erst bei Gaben von über 1 mg/kg i.v. zu einem Blutdruckabfall und zu einer Verminderung des peripheren Widerstandes. Dabei wurde der diastolische Druck stärker als der systolische Druck gesenkt, woraus eine Amplitudenvergrößerung resultierte. Die Frequenz stieg im allgemeinen gleichzeitig reflektorisch an (BRAASCH und FLECK; LINDNER). KOCHSIEK u.a. wiesen auf eine bedeutende Zunahme der Blutdrucksenkung bei vorgeschädigtem Kreislauf hin.

Eine Steigerung der Femoralisdurchblutung nach i.v.-Injektion wurde von BRAASCH und FLECK beschrieben, während KOCHSIEK u.a. nur nach i.a.-Applikation eine Zunahme der peripheren Durchblutung beobachten konnten. HEYCK untersuchte mit der Stickoxydulmethode die Wirkung auf die Gehirngefäße bei cerebralen Durchblutungsstörungen. Er stellte hierbei eine Verbesserung fest, die mit einer Senkung des Gefäßwiderstandes und einem höheren O_2-Verbrauch verbunden war.

3. Persantin



= 2.6 Bis (diaethanolamino)-4.8 - dipiperidino - pyrimido - (5.4 - d) pyrimidin

Nach Literaturangaben hat Persantin hauptsächlich folgende Angriffspunkte:

a) Verbesserung der Coronardurchblutung,
b) Steigerung der Herzleistung,
c) Erweiterung der peripheren Gefäße.

SIESS beobachtete nach Persantingabe eine vermehrte ATP-Synthese im Herzmuskel und schloß daraus, daß die Substanz einen spezifischen Einbaumechanismus in die Enzymsysteme des Energiestoffwechsels am Herzen besitzt. Nach seinen Untersuchungen wirkt es wahrscheinlich als Wasserstoffionen- oder Elektronenrezeptor im Tricarbonsäurecyclus des Myokards.

Dadurch soll es zu einer festeren Kopplung von Atmung und Phosphorylierung kommen. Demzufolge wird bei gleichbleibendem Sauerstoff- und Glukoseverbrauch die ATP-Synthese gesteigert.

Im Tierversuch und am Menschen wurde eine Verbesserung der Coronardurchblutung mit einem Anstieg des O_2-Gehaltes im venösen Blut gesehen (KNIPPING u.a.). Außerdem zeigte Persantin eine positiv inotrope Wirkung. Das Schlag- und Herzminutenvolumen war bei mäßigem Frequenzanstieg gleichzeitig erhöht (GEBHARDT u.a.; HOCKERTS u.a.; KADATZ).

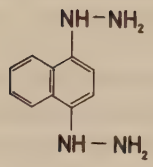
Bei Normo- und Hypotonie wurde in Tierversuchen der Blutdruck bis zu Dosierungen von o,3 mg/kg i.v. nur mäßig beeinflußt. Höhere Gaben bewirkten dagegen einen starken Blutdruckabfall, so daß die Durchblutung peripherer Gebiete druckpassiv abnahm (GEBHARDT u.a.; KADATZ).

Trotz des Blutdruckabfalles wurde mehrfach eine Zunahme der Leberdurchblutung beschrieben, die wahrscheinlich durch den enterohepatischen Kreislauf der Substanz bedingt ist (BETZ u.a.; KNIPPING u.a.). HOCKERTS u.a. fanden erhebliche Steigerungen der Durchblutung in der Niere und in der Muskulatur. Dagegen registrierten BETZ u.a. ein blutdruckpassives Verhalten der Nierendurchblutung und eine weitaus geringere Zunahme in der Muskulatur. Im Gehirn kam es bei den Untersuchungen von BETZ u.a. durch eine Vasodilatation zu einer leichten Verbesserung der Durchblutung.

4. Nepresol

Unter den Phthalazinabkömmlingen hat sich Nepresol wegen seiner stark blutdrucksenkenden Wirkung in der Hypertoniebehandlung bewährt.

Im Tierversuch und am Menschen trat nach Nepresol-Verabreichung hauptsächlich eine Vasodilatation und eine Blutdrucksenkung auf.



= 1.4 Dihydrazinophthalazin

PÜTZ und POSTHOFEN sowie STAENGLEN nahmen nach ihren Versuchen vor allem auf Grund des verzögerten Wirkungseintrittes von 5 - 1o min einen zentralen Angriffspunkt der Substanz an. Als Ursache wurde eine Hemmung zentraler Schaltzellen oder zentral freiwerdender Stoffe, aber auch eine Erregung hemmender Zentren, z.B. des N. depressor, erörtert. Eine Beeinflussung des Ferment- oder Oxydasereduktionssystems wurde von STAENGLEN in Erwägung gezogen.

Die periphere Vasodilatation wird auf eine Neutralisierung des Adrenalins zurückgeführt. Wie GROSS u.a. zeigten, ist Nepresol nur an ausreichend tonisierten Gefäßen wirksam. An der Spinalkatze war dementsprechend nach Nepresol so gut wie keine Wirkung zu sehen. Erst nach Gabe von Ergotamin und Ephedrin trat wieder die übliche Reaktion auf. Dagegen war die Erweiterung spastisch verengter Gefäße besonders eindrucksvoll (PÜTZ und POSTHOFEN; STAENGLEN).

Eine Eigenart der Substanz besteht nach diesen Autoren darin, daß höhere Dosierungen oder wiederholte Gaben, die einmal erzielte Wirkung nicht über ein gewisses Maß zu steigern vermögen.

GROSS u.a. sahen am Tier einen Blutdruckabfall um 40%, der mehrere Stunden anhielt. Mit der Blutdrucksenkung kam es zu einer Abnahme des peripheren Widerstandes, besonders im Splanchnikusgebiet. Die Frequenz sowie das Schlag- und

Herzminutenvolumen wurden gleichzeitig gesteigert.

Durch die Gefäßdilatation im Splanchnikusgebiet wurde die Durchblutung in der A. renalis auffallend vermehrt (BEIN u.a.; GROSS u.a.; MØLLER; STAENGLEN). GROSS registrierte außerdem eine Durchblutungszunahme in der A. femoralis. STAENGLEN stellte an Kaninchen ophthalmoskopisch eine Erweiterung der Netzhautarterien fest und schloß daraus auf eine Durchblutungssteigerung im Gebiet der A. carotis interna. Die Senkung des mittleren Blutdruckes war bei diesen Untersuchungen gering. Die Dosierung betrug zwischen o,oo1 - o,2 g/kg i.v. und o,oo5 - o,3 g/kg i.m. Auch PÜTZ und POSTHOFEN beobachteten am Menschen in einem Fall eine Erweiterung vorher verengter Netzhautgefäße. PABST und HECK untersuchten mit Hilfe des Elektroretinogrammes an Patienten die Beeinflußbarkeit von Zirkulationsstörungen des Augenhintergrundes durch Nepresol und fanden in 8 von 11 Fällen eines Fundus scleroticus Potentialanstiege.

5. Kallikrein

Diese hormonartige Substanz wurde von E.K. FREY (1925) entdeckt. Die natürlichen Bildungsstätten sind das Pankreas und die Mundspeicheldrüsen. Chemisch ist es ein Polypeptid mit fermentativer Wirkung. Es wandelt ein im Plasma vorkommendes Globulin Kallidinogen zu Kallidin um, welches der eigentlich gefäßaktive Stoff ist. Die chemische Konstitution ist bisher nicht bekannt, doch konnte es in großer Reinheit hergestellt werden. Im Blut ist Kallikrein an einen Inaktivator gebunden und ist in dieser Form unwirksam.

Durch pH-Verschiebungen wird die reversible Bindung leicht getrennt (HOLLWICH und WETHMAR). Zu unseren Versuchen benutzten wir das inaktivierte Kallikrein, das aus Kallikrein und einen Inaktivator besteht und die natürliche Ruheform darstellt. Die Freisetzung des aktiven Kallikreins unterliegt dem Massenwirkungsgesetz.

Im Tierversuch und am Menschen wurde eine verlängerte und verstärkte Erschlaffung in der Diastole beobachtet, was zu einer Verbesserung der Coronardurchblutung, der Schlagkraft und Vergrößerung des Herzminutenvolumens führte (FREY und HARTENBACH).

An den peripheren Gefäßen wurden sympathicolytische Eigenschaften beschrieben. HARTENBACH nahm als Ursache eine Überlagerung, jedoch keine Aufhebung vasokonstriktorischer Reize an.

Durch die Herabsetzung des peripheren Widerstandes wurde der systolische und diastolische Druck gesenkt. Die erweiterte Strombahn wurde durch Mobilisierung venöser Blutdepots, durch Flüssigkeitsentzug aus den Geweben und durch verstärkte Wasser-Rückresorption in den Nierentubuli aufgefüllt (FREY und HARTENBACH). Die Frequenz wurde durch die Blutdrucksenkung reflektorisch beschleunigt.

Die Durchblutung innerer Organe wie Leber, Niere, Milz wurde gesteigert (FREY und HARTENBACH; FREY; HARTENBACH; SCHULTZ). Ebenso wurde die Durchblutung der Muskulatur und teilweise auch der Haut, besonders der Gesichtshaut vermehrt (GOLENHOFEN, HENSEL, PAPENBERG). Nach klinischen Erfahrungen, die vor allem bei der Behandlung von Multipler Sklerose und Epilepsie gewonnen wurden, wurde die Gehirndurchblutung gleichfalls verbessert (FREY, HARTENBACH, SCHULTZ). Bereits 1934 beschrieb FELIX nach Verabreichung von Kallikrein eine verstärkte Füllung der Netzhautgefäße. Andere Autoren bestätigten dieses Ergebnis. So sahen HOLLWICH und WETHMAR nach 1oo E Kallikrein an gesunden Patienten eine nach 3 - 5 min einsetzende 7 - 9 Stunden anhaltende Erweiterung der retinalen Gefäße. Auch MIKUNI und IBARAKI konnten durch Messung der Gefäßdurchmesser eine deutliche Wirkung auf die Netzhautgefäße feststellen, und zwar sowohl bei gesunden Patienten als auch bei Netzhautvenenthrombosen und arteriosklerotischen Veränderungen der Retina. STAENGLEN sah dagegen keinen nennenswerten Effekt an den Netzhautgefäßen nach i.v.-Applikation von Kallikrein.

6. Zusammenfassung

Zusammenfassend geben wir nochmals eine tabellarische Übersicht über die Wirkungsweise der einzelnen Substanzen nach Literaturangaben. Dabei bedeuten -: wirkungslos; +: wirksam; ++: stark wirksam.

	Complamin	Segontin	Persantin	Nepresol	Kallikrein
Coronar-dilatation	-	++	++	-	+
positiv inotrope Wirkung	+	-	+	-	-
Frequenz	+	+	+	++	+
Schlag-volumen	+	-	+	+	+
Herzmin.-volumen	+	-	+	+	+
Blutdruck-abfall	+	+ bis ++	+ bis ++	++	+
Wirkung auf innere Organe	-	-	Niere + Leber +	Niere++	Niere + Leber + Milz +
Hautdurch-blutung	+				+
Muskulatur	++	+	+	+	+
Gehirn	+	+	+	+	+
Auge	++			++	++

Wie aus der Tabelle ersichtlich ist, bewirken alle untersuchten Medikamente eine Blutdrucksenkung, eine mehr oder weniger stark ausgeprägte Frequenzzunahme und - mit Ausnahme von Segontin - eine Herzminutenvolumensteigerung. Die Gehirndurchblutung wird durch alle 5 Pharmaka verbessert, eine Steigerung der intraokularen Durchblutung jedoch nur nach Complamin, Kallikrein und Nepresol beobachtet.

IV. Methodik und Versuchsanordnung

1. Meßelemente zur Durchblutungsregistrierung des Ciliarkörpers und der Aderhaut

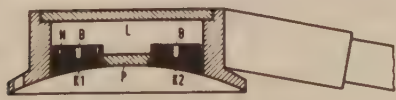
Zur Messung der Uveadurchblutung wurden der Aderhautmeßkopf (RODENHÄUSER 196o; SEIDEL, RODENHÄUSER, HAGIHARA und HENSEL 196o) sowie der Ciliarkörper-Aderhaut-Saugmeßkopf Typ I (RODENHÄUSER 1963) verwendet.

Das Verfahren, das auf dem Prinzip der geheizten Thermoelemente beruht, soll hier nur soweit erörtert werden, als es für das grundsätzliche Verständnis und für die speziellen Probleme bei der intraokularen Durchblutungsmessung erforderlich ist. Eine kritische Betrachtung über die Anwendbarkeit der Methode am Auge und methodische Einzelheiten wurden von RODENHÄUSER (1963) mitgeteilt.

Der Aderhautmeßkopf (Abb. 3) ist eine Spezialausführung des von HENSEL zur Messung der Hautdurchblutung entwickelten Wärmeleitmessers, der in Form und Größe dem Auge angepaßt ist. Er besteht aus einem scheibenförmigen Plexiglasgehäuse. In der der Augenkrümmung entsprechend gewölbten Bodenplatte sind zwei Feingoldplättchen wasserdicht eingelassen, von denen das eine über einen Heizdraht um einen bestimmten Betrag erwärmt werden kann. Zwischen beiden liegt ein dreifaches Kupfer-Konstantan-Thermoelement. Am Rande des Plexiglasgehäuses befinden sich eine Anzahl kleiner Bohrungen, die der Befestigung des Aderhautmeßkopfes auf der Sklera dienen (Abb. 3, 4).

Alle calorimetrischen Verfahren zur Durchblutungsmessung beruhen auf der Tatsache, daß der Wärmetransport im Organismus hauptsächlich durch den Blutstrom, also durch Konvektion, vor sich geht. Die eigentliche Wärmeleitfähigkeit (Konduktion) des lebenden Gewebes ist so gering, daß sie vernachlässigt werden kann. Überdies ist sie, wie HENSEL und BOCK in Versuchen am blutleeren und venös gestauten Skelettmuskel nachweisen konnten, unabhängig von der Blutfülle des Gewebes.

Abb. 3: **Aderhautmeßkopf. Aufsicht auf die** gewölbte Grundplatte mit den beiden Kontaktplättchen (aus J.H. RODENHÄUSER, Ber.Dtsch.Ophthal.Ges. 63, 5o5 (196o)).



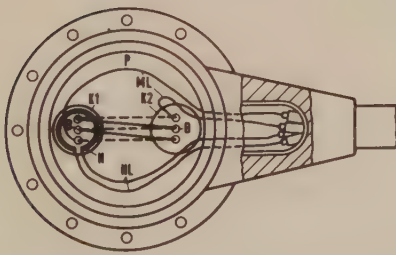


Abb. 4: Aderhautmeßkopf im Schnitt und von oben.
P Plexiglaskörper; K1 geheiztes Goldplättchen;
N ringförmige Nute zur Aufnahme des Heizdrahtes;
H Heizdraht; K2 ungeheiztes Goldplättchen;
B Bohrungen für die Lötstellen; HL Heizleitung;
ML Meßleitung; L Luftleitung; (Aus J.H. RODENHÄUSER, Ber.Dtsch.Ophthal.Ges. 63, 5o5 (196o)).

Der Aderhautmeßkopf erlaubt eine einwandfreie Bestimmung der intraokularen Durchblutung, da bei dem Meßvorgang die anatomischen und physiologischen Gegebenheiten gewahrt bleiben. Thermische Einflüsse von seiten der Bindehaut werden durch einen Luftspalt, der sich über den Meßstellen befindet, ausgeschlossen. Das dreifache Thermoelement bedingt eine hohe Empfindlichkeit, und durch die kleine Wärmekapazität der Goldplättchen können auch schnelle und kurzdauernde Durchblutungsänderungen erfaßt werden. Die Feingoldplättchen besitzen mit einem Diameter von 2,5 mm eine relativ große Kontaktfläche und mitteln somit über einen größeren Gewebsbereich. Dadurch ist der Kurvenverlauf weitgehend lageunabhängig und leicht reproduzierbar. Der Aderhautmeßkopf erfaßt das Gewebe bis zu einer Tiefe von 2 - 3 mm. Daher wird neben der Durchblutung der Aderhaut auch die der Netzhaut mitregistriert. Nach Versuchen von RODENHÄUSER scheinen aber die Kurvenausschläge durch eine eventuell unterschiedliche Reaktion der retinalen Gefäße nicht nennenswert beeinflußt zu werden.

a) Meßprinzip

Der Durchblutungsmessung nach dem HENSELschen Verfahren liegt folgendes Prinzip zugrunde:
Das eine der Goldplättchen wird mit einem konstanten Strom aufgeheizt, so daß seine Temperatur etwa 1° C über der der anderen Meßstelle, die die Temperatur des umgebenden Gewebes angenommen hat, liegt. Die Temperaturdifferenz zwischen den beiden Plättchen wird thermoelektrisch registriert. Da die Wärmeleitzahl für das lebende Gewebe konstant ist, würde diese Temperaturdifferenz durch den elektrischen Strom auf gleicher Höhe gehalten werden, wenn der Wärmetransport nur durch Konduktion erfolgte. Durch den mit dem Blutstrom vor sich gehenden Wärmetransport (Konvektion) wird die Wärmeleitzahl jedoch modifiziert. Sie wird damit zur Scheinleitzahl bzw. Wärmetransportzahl (ASCHOFF und WEVER). Die Erfassung dieser Scheinleitzahl ermöglicht es, die Durchblutungsgröße in einem bestimmten Gewebs-

bereich zu ermitteln. Bei zunehmender Durchblutung wird die Scheinleitzahl größer, d. h. das geheizte Goldplättchen wird stärker abgekühlt und dementsprechend die gemessene Temperaturdifferenz kleiner. Bei einer Durchblutungsabnahme liegen umgekehrte Verhältnisse vor.

Da grundsätzliche physikalische Voraussetzungen wie Homogenität, unendliche Ausdehnung des Mediums und konstante Gewebstemperatur am Auge nicht hinreichend erfüllt sind, ist mit dieser Methode am Auge eine exakte quantitative Beurteilung der Durchblutungsgrößen nicht möglich. (Näheres über die Anwendbarkeit der Methode zur quantitativen Bestimmung der Ciliarkörper- und Aderhautdurchblutung siehe RODENHÄUSER 1961).

b) Befestigung der Meßköpfe am Auge

Die Meßköpfe wurden jeweils am rechten Auge eines Tieres angebracht. Nach Kanthotomie und teilweiser Abtragung des knöchernen Orbitaldaches wurde der Bindehautsack

Abb. 5: Lage der Aderhautmeßköpfe in situ.

im temporal-oberen Quadranten eröffnet und der Bulbus vom episkleralen Bindegewebe und von Fasern des M. retractor bulbi sorgfältig befreit. Mit drei Perlonfäden wurden dann die Aderhautmeßköpfe im Aufteilungsgebiet der Aa. ciliares post. breves und der Aa. ciliares post. longae auf der Sklera befestigt (Abb. 5).

Bei den letzten 4 Versuchstieren wurde der Ciliarkörper-Aderhaut-Saugmeßkopf Typ I (RODENHÄUSER 1963) verwendet (Abb. 6, 7). Er besitzt zwei Meßeinheiten, die durch einen Steg fest miteinander verbunden sind. Der Aufbau und die Ausmaße der Meßelemente entsprechen dem Aderhautmeßkopf, nur befindet sich am Boden jeder Meßeinheit

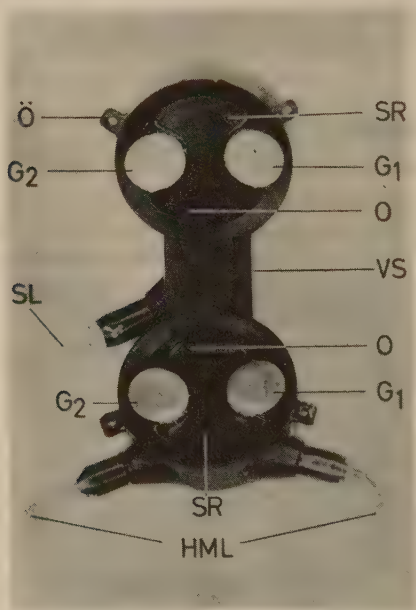


Abb. 6: Ciliarkörper-Aderhaut-Saugmeßkopf Typ I. G1 geheiztes Goldplättchen; G2 ungeheiztes Goldplättchen; SR Saugraum; O Öffnung des Saugkanals; VS Verbindungssteg; Ö Öse; SL Saugleitung; HML Heiz- und Meßleitung; (Aus J.H. RODENHÄUSER, Ber.Dtsch.Ophthal.Ges. 65, 577 (1963)).

ein abgeschlossener Saugraum (Abb. 7). Beide stehen durch einen in dem Steg verlaufenden Saugkanal in Verbindung und werden durch einen seitlich angebrachten Stutzen gemeinsam entlüftet. Saugraum und Meßraum sind luftdicht voneinander getrennt.

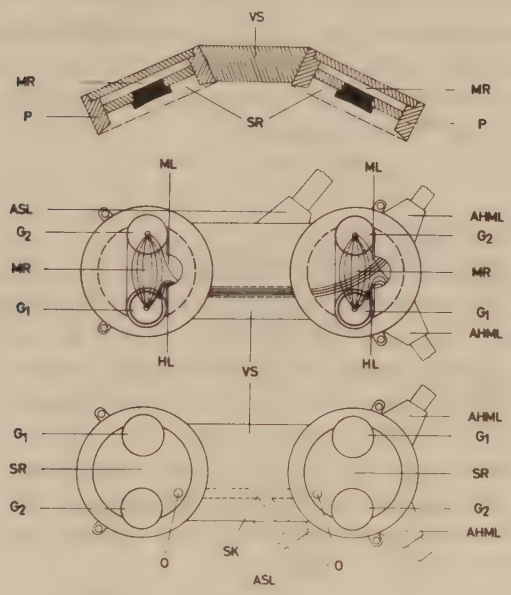


Abb. 7: Schematische Darstellung des Saugmeßkopfes Typ I im Schnitt, in der Aufsicht auf den Meß- und auf den Saugraum.
P Plexiglaskörper; VS Verbindungssteg; MR Meßraum; SR Saugraum; G1 geheiztes Goldplättchen; G2 ungeheiztes Goldplättchen; HL Heizleitung; ML Meßleitung; SK Saugkanal; O Öffnung des Saugkanals; ASL Ansatzstutzen für Saugleitung; AHML Ansatzstutzen für Heiz- und Meßleitung; Ö Öse;
(Aus J.H. RODENHÄUSER, Ber.Dtsch.Ophthal.Ges. 65, 577 (1963)).

Der Saugmeßkopf wurde nach entsprechender Vorbereitung über Aderhaut und Ciliarkörper aufgelegt und mit einer kleinen elektrischen Pumpe angesaugt. Dies bedeutete eine große Erleichterung der Präparation und bot außerdem die Möglichkeit, ungünstige Meßkopflagen ohne weitere Traumatisierung des Auges zu korrigieren.

Über den Meßköpfen wurde dann wieder der Bindehautsack und die Kanthotomiewunde vernäht und anschließend das ganze Auge mit Watte abgedeckt, um störende Temperatureinflüsse von außen zu verhindern.

c) Auswertung der Meßergebnisse

Wie bereits erörtert, ist eine exakte quantitative Bestimmung der Durchblutungsgröße nicht möglich. Wir haben daher die Ergebnisse nur qualitativ beurteilt und zur Auswertung nur solche Fälle herangezogen, bei denen

1. die Ausschläge bei ungeheiztem System über denen nach Aufheizung gering waren,
2. der Kurvenabfall bei arterieller Drosselung unter geheiztem System rasch und steil erfolgte und die Kurven nach Öffnung der Drossel wieder sofort anstiegen (Abb. 8).

2. Versuchstiere, Narkose, Lagerung

Als Versuchstiere dienten Katzen beiderlei Geschlechts mit einem Körpergewicht von 2,5 bis 5,5 kg.

Die Narkose wurde mit Urethan (NH_2-CO-$O_2C_2H_5$) in einer Dosierung von 1,2 g/kg i.m. vorgenommen. In den meisten Fällen konnte damit nach etwa 3 - 4 Stunden eine ausreichende Narkosetiefe erzielt werden. Sie wurde nach Pupillar- und Cornealreflex, nach dem Verhalten des Blutdruckes, der Atmung und der Reaktion auf Schmerzreize bestimmt. Nur in wenigen Versuchen wurde eine weitere intravenöse oder intraperitoneale Verabreichung von 2 - 4 ml einer 25% Urethan-

lösung notwendig. Urethan zeigte bei dieser Anwendung nur geringen Einfluß auf Kreislauf und Atmung.

Die Tiere wurden fast immer in Rückenlage, nur in Ausnahmefällen in Bauchlage auf einen heizbaren Operationstisch gelagert. Der Kopf wurde mit einem in das Maul eingelegten L-förmig gebogenen Eisenstab, der an einem Stativ angebracht war, besonders fixiert.

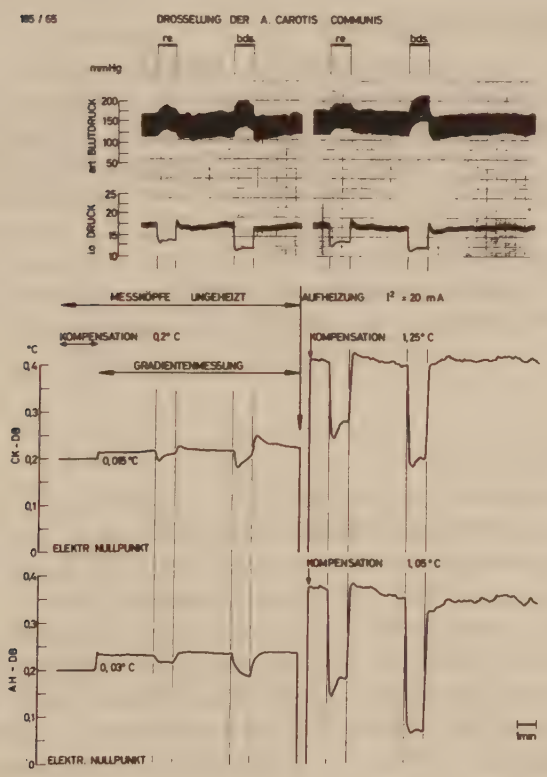


Abb. 8: Registrierbeispiel eines Untersuchungsganges zur Messung der Aderhaut- und Ciliarkörper-Durchblutung bei idealer Meßkopflage.

3. Messung des intraokularen Druckes

Zur fortlaufenden Registrierung des Augeninnendruckes wurde die Vorderkammer des rechten Auges mit einer Spezialkanüle vorsichtig punktiert. Die mit einer seitständigen Öffnung versehene Kanüle war über einen kurzen Polyaethylenschlauch mit einem STATHAM-STRAIN-GAGE-TRANSDUCER P 23 DB verbunden. Die Kopplungsflüssigkeit bestand aus o,9% NaCl-Lösung, der zur Verhütung einer Kammerwassergerinnung polyaethensulfonsaures Natrium zugesetzt war.

4. Blutdruckregistrierung

Der Blutdruck wurde in der linken A. femoralis oder A. brachialis fortlaufend gemessen. Dazu wurde ein dünner Polyaethylenkatheter in die Arterie eingelegt und über ein Verbindungsstück mit einem STATHAM-STRAIN-GAGE-TRANSDUCER P 23 DB gekoppelt. Um die Anwendung von Antikoagulantien zu vermeiden, wurde das ganze System ständig mit steriler physiologischer Kochsalzlösung von einer Druckflasche aus durchströmt (Gegenstrommeßmethode), die über ein Reduzierventil mit der Meßkammer des STATHAM-Elementes in Verbindung stand.

5. Injektionen

Die Injektionen erfolgten in die linke V. femoralis über einen mit einem Hahn verschließbaren Dauerkatheter von etwa o,2 ml Fassungsvermögen. Die einzelnen Präparate wurden in einem Lösungsvolumen von o,5 - 1,o ml innerhalb von 2o - 3o sec injiziert, anschließend der im Katheter verbleibende Medikamentenrest durch o,5 ml physiologische Kochsalzlösung ausgespült. Stets wurde die nächste Testsubstanz erst dann appliziert, wenn die Wirkung der vorangegangenen vollständig abgeklungen war, wobei die Reihenfolge der verabreichten Medikamente wechselte.

6. Registriertechnik

Arterieller Blutdruck und intraokularer Druck wurden mit einem Direktschreiber der Fa. HELLIGE registriert. Die Aufzeichnungen der von den Wärmeleitelementen gelieferten Thermospannungen erfolgte nach Verstärkung durch Photozellkompensatoren mit dem Linienschreiber der Fa. HARTMANN & BRAUN AG. Zum Zwecke der photographischen Wiedergabe wurden sämtliche Kurven umgepaust.

V. Ergebnisse

1. Complamin

An 13 Katzen haben wir in 16 Einzelversuchen die Wirkung von Complamin nach intravenöser Injektion geprüft. Die Dosierung betrug 1o,o - 1oo,o mg/kg. Im allgemeinen sahen wir einen Versuchsablauf, wie ihn Abb. 9 zeigt.

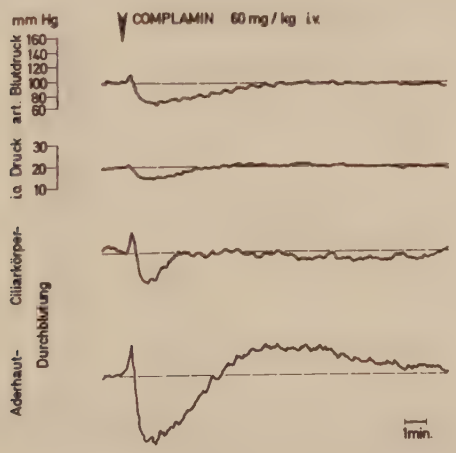


Abb. 9: Das Verhalten des arteriellen Blutdruckes, des intraokularen Druckes und der Ciliarkörper- und Aderhautdurchblutung nach i.v.-Injektion von 6o mg/kg Complamin. Katze 5,o kg, Urethan-Narkose.

Sofort nach der Injektion kam es zu einem nur 1o - 2o sec anhaltenden Blutdruckanstieg, der zu einer gleichzeitigen Steigerung der Uveadurchblutung und des intraokularen Druckes führte. Anschließend fiel der Blutdruck und mit ihm die anderen 3 Größen steil ab. Während der Blutdruck erst nach etwa 8 min seinen Ausgangswert erreichte, kehrte die Ciliarkörperdurchblutung bereits nach 2 1/2 min und die Aderhautdurchblutung nach 4 min zur ursprünglichen Höhe zurück, wobei über der Aderhaut sogar eine blutdruckunabhängige, 1o - 11 min andauernde Durchblutungssteigerung resultierte.

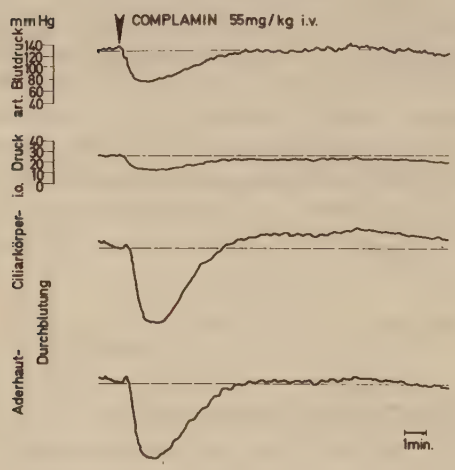


Abb. 1o: Wirkung einer intravenösen Complamininjektion von 55 mg/kg auf die Uveadurchblutung, den Augeninnendruck und den Blutdruck.
Katze 5,5 kg, Urethan-Narkose.

Der intraokulare Druck hatte ebenfalls früher als der Blutdruck seinen Ruhewert erlangt. Die Höhe des initialen Blutdruckanstieges war in den einzelnen Versuchen unter-

schiedlich. Der minimalen Blutdrucksteigerung in Abb. 1o folgte ein steiler Blutdruckabfall. Die Kurven des intraokularen Druckes und der Ciliarkörper- und Aderhautdurchblutung verliefen völlig parallel. Bei dem Wiederanstieg hatte die Ciliarkörperdurchblutung als erste Größe den Ausgangswert erreicht, den sie in diesem Versuch überschritt.

In fast allen Versuchen fiel nach Complamin eine eigenartige Spontanrhythmik auf, die sich auf die übrigen gemessenen Größen übertrug.

2. Segontin

Mit Segontin führten wir an 11 Katzen 13 Einzelversuche durch. Die intravenösen Injektionen wurden in einer Dosierung von o,2 - 1,15 mg/kg verabreicht.

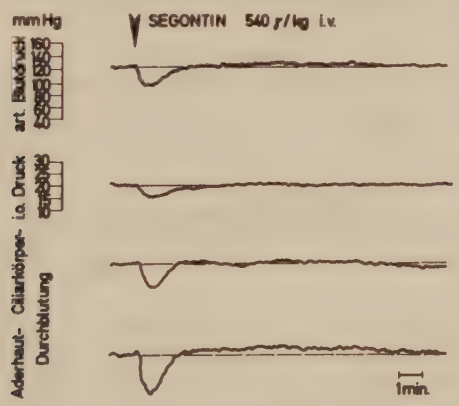


Abb. 11: Die Reaktion der intraokularen Durchblutung, des Augeninnendruckes und des arteriellen Blutdruckes nach intravenöser Injektion von o,54 mg/kg Segontin.
Katze 4,6 kg, Urethan-Narkose.

Die nach Segontin auftretenden Durchblutungsänderungen waren recht einheitlich, wie dies aus den Beispielen der Abb. 11 und 12 zu ersehen ist. Wenige Sekunden nach der Injektion fiel zusammen mit dem Blutdruck die Durchblutung des Ciliarkörpers und der Aderhaut steil ab. Der intraokulare Druck verhielt sich ebenfalls gleichsinnig. Das Ausmaß der Blutdrucksenkung und damit die Reaktion der anderen Größen war von der Höhe der Dosierung abhängig. In der Regel stieg der Blutdruck nach ca. 1 min allmählich wieder an und überschritt in einigen Versuchen den Ausgangswert (Abb. 12).

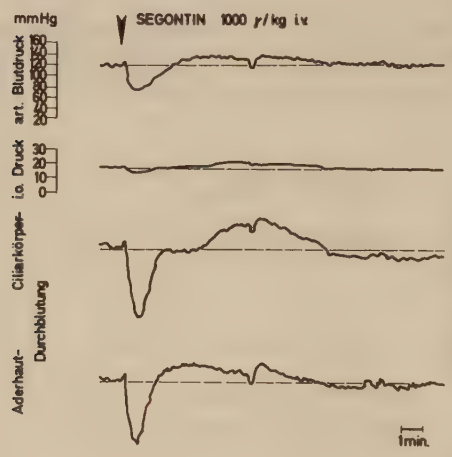


Abb. 12: Geringe blutdruckpassive Durchblutungssteigerung über dem Ciliarkörper und der Aderhaut nach Segontin 1,oo mg/kg i.v.
Katze 4,o kg, Urethan-Narkose.

Die Kurven der Ciliarkörper- und der Aderhautdurchblutung eilten beim Wiederanstieg dem Blutdruck voraus und erreichten das Ausgangsniveau etwas früher. Teilweise kam es hierbei anschließend zu einer geringen, nur wenige Minuten anhaltenden Durchblutungssteigerung über Aderhaut und Ciliarkörper, die aber meist (Abb. 12) blutdruckpassiv erfolgte. Der intraokulare Druck wies in allen Versuchen ein völlig blutdruckparalleles Verhalten auf.

3. Persantin

Persantin wurde bei 11 Katzen in 16 Einzelversuchen in einer Dosierung von o,1 - 1,15 mg/kg intravenös gegeben. Unmittelbar nach der Injektion kam es in der Regel zu einem steilen Blutdruckabfall. Die Größe und Dauer der Blutdrucksenkung variierte mit der Dosierung. Gleichzeitig fiel die Uveadurchblutung ab und dementsprechend verminderte sich der Augeninnendruck. In dem Versuch, den uns Abb. 13 wiedergibt, sank der Blutdruck um 3o mm Hg. Nach 1 min begann er

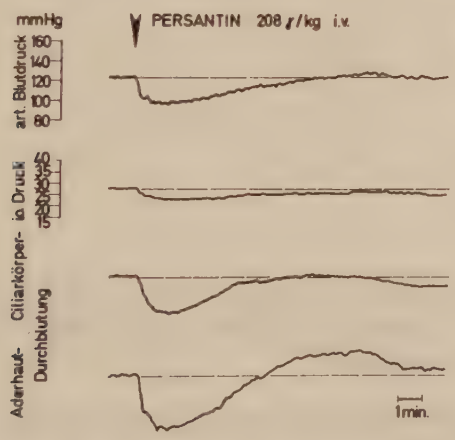


Abb. 13: Das Verhalten von Blutdruck, Ciliarkörper- und Aderhautdurchblutung und des intraokularen Druckes nach Gabe von o,2 mg/kg Persantin i.v.
Katze 4,8 kg, Urethan-Narkose.

wieder anzusteigen und hatte nach 9 min die Ausgangshöhe erreicht, die er anschließend geringgradig überschritt. Der Wiederanstieg des Stromzeitvolumens der Aderhaut und des Ciliarkörpers erfolgte rascher. In der Aderhaut kam es zu einer Durchblutungssteigerung, wohingegen die Ciliarkörperdurchblutung nicht über das Ausgangsniveau hinausging. Der intraokulare Druck blieb während des ganzen Versuches unter dem ursprünglichen Wert.

Bei einer höheren Dosierung von o,54 mg/kg kam es zu einer Blutdrucksenkung um 5o mm Hg, die 3 1/2 min anhielt (Abb. 14).

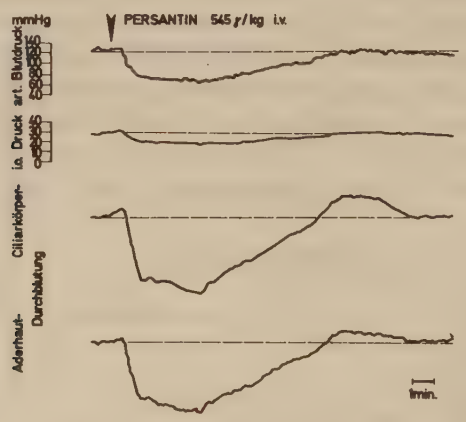


Abb. 14: Nach initialem blutdruckpassiven Abfall war häufig eine geringgradige Mehrdurchblutung über Ciliarkörper und Aderhaut nach Persantin (o,54 mg/kg i.v.) zu beobachten. Katze 5,5 kg, Urethan-Narkose.

Danach setzte ein langsamer Wiederanstieg bis zur Ausgangshöhe ein. Die Uveadurchblutung verhielt sich wieder entsprechend, doch zeigten sowohl die Aderhaut als auch der Ciliarkörper im Anschluß daran eine kurzdauernde blutdruckunabhängige Mehrdurchblutung. Der intraokulare Druck war in seinem Verlauf völlig blutdrucksynchron.

4. Nepresol

Den Einfluß von intravenös injiziertem Nepresol untersuchten wir an 1o Katzen in 15 Einzelversuchen. Die Dosierung betrug o,oo1 - o,5 mg/kg. Die Wirkung von Nepresol variierte individuell stark und war außerdem sowohl von der Dosierung als auch von der Ausgangshöhe des Blutdruckes abhängig.

In dem Versuch der Abb. 15 sank der Blutdruck nach einer Injektion von 33γ/kg nach 1 min von 85 mm Hg Ausgangswert allmählich ab und lag nach 16 min um 4c mm Hg. Gleichzeitig fielen Aderhaut- und Ciliarkörperdurchblutung sowie der Augeninnendruck ab.

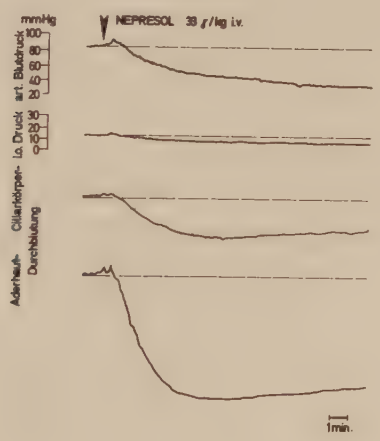


Abb. 15: Wirkung von o,o33 mg/kg intravenös injiziertem Nepresol auf die Uveadurchblutung, den intraokularen Druck und den Blutdruck.
Katze 3,8 kg, Urethan-Narkose.

9o min nach der Injektion betrug der Blutdruck nur noch 3o mm Hg, der intraokulare Druck 7,5 bei einem Ausgangswert von 13 mm Hg. Die Aderhautdurchblutung und die des Ciliarkörpers waren zu diesem Zeitpunkt nur minimal angestiegen, lagen aber noch weit unter dem Ausgangsniveau.

Eine ähnliche Reaktion konnte in dem Versuch der Abb. 16 beobachtet werden. Hier betrug der Blutdruck vor der Injektion 11o mm Hg, nach o,5 mg/kg Nepresol i.v. fiel er um 35 mm Hg ab. Ciliarkörper- und Aderhautdurchblutung und der intraokulare Druck zeigten ein gleiches Verhalten. Auffallend war bei Nepresol der verhältnismäßig späte Wirkungseintritt und die langanhaltende Blutdrucksenkung und Durchblutungsverminderung.

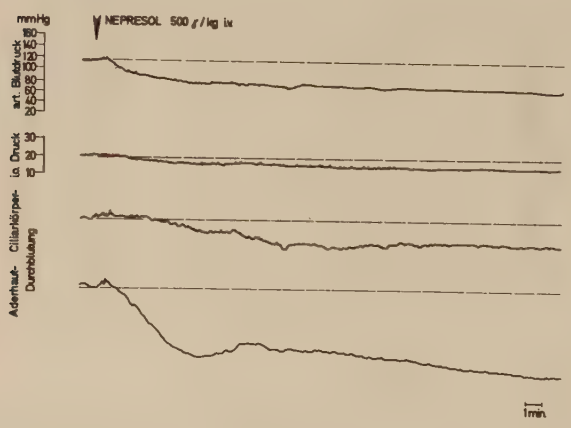


Abb. 16: Langanhaltender blutdruckpassiver Abfall der intraokularen Durchblutung und des Augeninnendruckes nach o,5 mg/kg Nepresol i.v.
Katze 5,o kg, Urethan-Narkose.

5. Kallikrein

Die Dosierung der intravenös verabreichten Menge Kallikrein schwankte zwischen 1,o - 11,5 E/kg. Die Substanz wurde an 11 Tieren in 13 Einzelversuchen getestet.

Nach Kallikrein trat ein rein blutdruckpassives Verhalten der Ciliarkörper- und Aderhautdurchblutung sowie des intraokularen Druckes auf. Das Ausmaß der Reaktion auf Kallikrein hing wiederum stark von der Dosierung ab. In dem Beispiel der Abb. 17 (1o E/kg i.v.) kam es zu einer langanhaltenden Blutdrucksenkung mit entsprechendem Verhalten der übrigen gemessenen Größen. Bei einer geringeren Dosierung (Abb. 18, 6 E/kg i.v.) war der Blutdruckabfall nur vorübergehend und überschritt in der Regel anschließend seinen Ausgangswert. Ihm folgte eine Zunahme des Stromzeitvolumens im Ciliarkörper und in der Aderhaut, die den Blutdruckanstieg einige Minuten überdauerte.

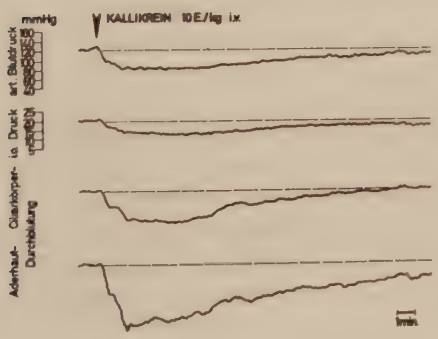


Abb. 17: Das Verhalten des Blutdruckes, der Ciliarkörper- und Aderhautdurchblutung und des Augeninnendruckes nach 1o E/kg Kallikrein i.v.
Katze 4,6 kg, Urethan-Narkose.

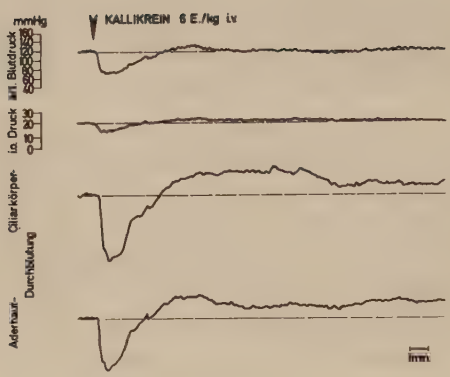


Abb. 18: Wirkungsweise von 6 E/kg intravenös injiziertem Kallikrein auf die intraokulare Durchblutung, den Augeninnendruck und den arteriellen Blutdruck. Katze 4,o kg, Urethan-Narkose.

VI. Schlußbetrachtungen

In Übereinstimmung mit den Beobachtungen der Internisten und Chirurgen ist in den letzten Jahren eine auffallende Zunahme der Gefäßerkrankungen am Auge festzustellen. Dabei dürfte es sich nur in den wenigsten Fällen um ein lokal begrenztes Geschehen handeln. Vielmehr wird man es meist mit einer Systemerkrankung zu tun haben, wenn auch das klinische Bild zunächst eine umschriebene Durchblutungsstörung infolge eines örtlich weiter fortgeschrittenen Prozesses wahrscheinlich macht.

Unsere Maßnahmen zur Behandlung der Durchblutungsstörungen haben das Ziel, durch Wiederherstellung einer normalen Durchblutung die Grundlage für einen optimalen Stoffwechsel zu schaffen. Da die Gefäßerkrankungen - abgesehen von den

varikösen Veränderungen der Venen - fast ausschließlich mit einer Verengerung der Gefäße, sei es durch einen erhöhten Gefäßmuskeltonus, durch organische Veränderungen der Gefäßwand oder durch Thromben- bzw. Emboliebildung, einhergehen, kommen für die Pharmakotherapie in erster Linie gefäßerweiternde Mittel und Antikoagulantien in Betracht.

Die Wirkungen gefäßdilatierender Substanzen auf die intraokularen Gefäße werden bisher recht unterschiedlich beurteilt. Dies liegt einmal daran, daß solche Pharmaka mit unzulänglichen Methoden am Auge geprüft werden. Gelegentlich wird aber auch noch immer die Wirkungsweise der gefäßaktiven Mittel auf andere periphere Gefäßprovinzen einfach auf die Augeninnengefäße übertragen. Da aber die intraokularen Gefäße in anatomischer und physiologischer Hinsicht gegenüber allen anderen Gefäßbezirken eine Sonderstellung einnehmen, ergibt sich die Notwendigkeit, alle diesbezüglichen Medikamente direkt am Auge zu testen.

Wir haben uns daher die Aufgabe gestellt, mit einer modernen Methode die Wirkung verschiedener vasoaktiver Substanzen auf die intraokulare Durchblutung tierexperimentell zu untersuchen. Zur transskleralen Messung benutzten wir den Aderhautmeßkopf (RODENHÄUSER 196o; SEIDEL, RODENHÄUSER, HAGIHARA und HENSEL 196o) und den Ciliarkörper-Aderhaut-Saugmeßkopf (RODENHÄUSER 1963), beides Modifikationen des HENSELschen Wärmeleitmessers. Mit diesen Elementen ist es erstmals möglich, das Stromzeitvolumen des Ciliarkörpers und der Aderhaut gleichzeitig getrennt und fortlaufend zu registrieren.

In Verbindung mit der simultanen Aufzeichnung des gleichseitigen Augeninnendruckes und des arteriellen Blutdruckes ergab die Prüfung der dilatorisch wirkenden Substanzen folgendes:

Bei intravenöser Verabreichung führten alle Substanzen zunächst zu einem mehr oder weniger lang anhaltenden Blut-

druckabfall, der in seinem Ausmaß von der Dosierung und der Höhe des Ausgangsdruckes abhängig war. Im allgemeinen sahen wir eine stärkere Verminderung bei Ruhewerten unter 1oo mm Hg. Mit dem Blutdruckabfall war stets eine Abnahme der Ciliarkörper- und Aderhautdurchblutung sowie des Augeninnendruckes verbunden. Diese Parallelität war in unseren Versuchen so deutlich, daß man geneigt war, anzunehmen, die Größe der Uveadurchblutung werde ausschließlich vom arteriellen Blutdruck bestimmt. Mit Abklingen der im großen Kreislauf hervorgerufenen Blutdruckwirkung zeigte sich aber dann in manchen Fällen der lokale Effekt der vasoaktiven Pharmaka auf die Uveagefäße. Dabei trat gelegentlich ein voneinander abweichendes Verhalten zwischen Ciliarkörper- und Aderhautdurchblutung auf, wie das schon RODENHÄUSER unter den verschiedensten Versuchsbedingungen beobachten konnte. Der Augeninnendruck verlief in der Regel entsprechend dem Blutdruck- und Durchblutungsverhalten, wenn auch nicht immer eine zeitlich exakte Übereinstimmung bestand.

Von den geprüften Substanzen zeigten Segontin und Nepresol eine rein blutdruckpassive Wirkung auf die Uveadurchblutung und den intraokularen Druck. Während das Segontin aber nach einem kurzen initialen Abfall eine leichte Steigerung des Blutdruckes bewirkte und damit auch eine geringgradige Zunahme der Ciliarkörper- und Aderhautdurchblutung sowie des Augeninnendruckes, fielen nach Nepresol alle gemessenen Größen über lange Zeit ab und kehrten während der ganzen Beobachtungszeit (über 9o min) nicht zum Ausgangswert zurück. Nach Kallikrein konnten wir neben einem blutdruckpassiven Verhalten der Uveadurchblutung ohne Mehrdurchblutung manchmal eine druckpassive Durchblutungszunahme über beiden Gefäßabschnitten beobachten, die den Blutdruckanstieg um einige Minuten überdauerte. Eine blutdruckunabhängige Mehrdurchblutung sahen wir nur nach Complamin und Persantin. Bei dem vorwiegend auf die Coronargefäße wirkenden Persantin erreichte in einigen Fällen die Durchblutung ihren Ausgangswert früher als der Blutdruck. In einem Teil der Versuche

folgte eine nur wenige Minuten anhaltende blutdruckunabhängige Mehrdurchblutung, häufig nur in der Aderhaut, gelegentlich aber auch gleichzeitig im Ciliarkörper. Auch nach Complamin konnten wir ein unterschiedliches Verhalten der Ciliarkörper- und Aderhautdurchblutung gegenüber dem Blutdruck feststellen. In den meisten Fällen erreichte das Stromzeitvolumen des Ciliarkörpers seinen Ausgangswert einige Minuten vor dem Blutdruck. Anschließend kam es dann entweder im Ciliarkörper oder in der Aderhaut zu einer nicht blutdruckpassiven Durchblutungszunahme.

Selbstverständlich darf man die in Tierversuchen gewonnenen Ergebnisse nicht ohne Einschränkungen und in allen Einzelheiten auf den Menschen übertragen. Insbesondere könnten Narkoseeinflüsse und der Allgemeinzustand der Versuchstiere - vorwiegend bei längerer Versuchsdauer - die Reaktionen modifizieren. Häufig finden sich auch abweichende anatomische Kreislaufverhältnisse, die eine Berücksichtigung bei der Beurteilung finden müssen. Ebenso kann die Ansprechbarkeit auf eine bestimmte Dosis pro Kilogramm Körpergewicht verschieden sein, so daß uns am Tier Nebenwirkungen entgehen, die bei entsprechender Dosierung am Menschen auftreten können. Trotz dieser Einwände versetzt uns der Tierversuch in die Lage, den grundsätzlichen Wirkungsmechanismus der vasoaktiven Substanzen zu erkennen.

Die Angaben früherer Autoren, wonach die Aderhautdurchblutung nicht zu beeinflussen sei (BORNSCHEIN 1949; LEOPOLD 1961) bzw. die Durchblutungsänderungen nach Applikation vasoaktiver Stoffe nur rein blutdruckpassiv erfolgen (BETTMAN und FELLOWS 1957; UEMURA und HASHIMOTO 1959), haben bereits RODENHÄUSER (1961), NIESEL (1962) und BILL (1962) entkräftet. In ihren tierexperimentellen Untersuchungen konnten sie eindeutig nachweisen, daß die Aderhautdurchblutung wie jedes andere Organ - wenn auch nicht im gleichen Ausmaß - pharmakologisch zu verändern ist.

Durch unsere Untersuchungen findet diese Aussage eine weitere Bestätigung. Die Ursache für die nur geringfügige Beeinflußbarkeit der Uveadurchblutung läßt sich am besten von der Funktion des Auges her erklären. Sie ist sowohl an eine ausreichende Ernährung als auch an eine beständige Form gebunden, die durch das Augeninnenvolumen, das unter einem nur in engen Grenzen schwankenden Druck steht, bestimmt wird. Nach RODENHÄUSER ist zur Erhaltung des normalen Augeninnendruckes neben dem Kammerwasser-Minutenvolumen und dem Abflußwiderstand im Kammerwinkel die Uveadurchblutung von entscheidender Bedeutung. Durch Veränderungen ihrer Durchblutungsgröße vermag sie einmal über den Füllungszustand der Aderhaut, zum anderen über die Kammerwasserproduktion des Ciliarkörpers in die regulatorischen Vorgänge einzugreifen.

Die wechselseitigen Beziehungen zwischen intraokularem Druck und Uveadurchblutung hat RODENHÄUSER eindrucksvoll aufgezeigt, indem er das Verhalten der Ciliarkörper- und Aderhautdurchblutung bei experimentellen Veränderungen des Augeninnendruckes untersuchte:

Bei abrupter Erniedrigung des intraokularen Druckes auf 0 mm Hg wurde die Ciliarkörperdurchblutung vermindert, während über der Aderhaut eine Durchblutungsverbesserung auftrat. Der umgekehrte Vorgang zeigte sich, wenn der Augeninnendruck plötzlich wieder auf den Normalwert angehoben wurde. Jetzt stieg das Stromzeitvolumen über dem Ciliarkörper an und fiel über der Aderhaut ab. Erhöhte man aber den intraokularen Druck auf pathologische Werte, so kam es über beiden Gefäßgebieten zu einer Durchblutungsabnahme.

Zu diesen "myogenen" (BAYLISS) oder "mechanogenen Reaktionen" (GOLENHOFEN und HILDEBRANDT) sind grundsätzlich alle Gefäße befähigt. Sie beruhen auf der Eigenschaft der glatten Gefäßmuskulatur, auf Dehnung mit einer Kontraktion und umgekehrt zu antworten. Als auslösendes Moment für diese mechanogenen Gefäßreaktionen ist die Änderung des effektiven Gefäßinnendruckes (Differenz zwischen intravasalem und extravasalem Druck, der letztere entspricht am Auge etwa dem intraokularen Druck) anzusehen.

Noch besser als nach den oben geschilderten abrupten Veränderungen des Augeninnendruckes konnte RODENHÄUSER die lokal-mechanischen Regulationen durch langsam eintretende Störungen des Gleichgewichtes zwischen intravasalem Druck und Umgebungsdruck beobachten.

Am unbeeinflußten Auge führten 12 min dauernde Perfusionen der Vorderkammer mit Ringerlösung zu einer Verschlechterung der Uveadurchblutung. Wurde aber vor den Perfusionsversuchen die gleichseitige A. carotis communis unterbunden und damit eine weitere Störung der lokalen Kreislaufverhältnisse herbeigeführt, so verlief die Durchblutungskurve des Ciliarkörpers bei den Perfusionen ganz anders. Mit steigendem Augeninnendruck stieg sie zunächst an, bildete nach Erreichen eines intraokularen Druckes von etwa 2o mm Hg einen Gipfel, um dann schließlich mit weiterem intraokularem Druckzuwachs unter den Ausgangswert abzufallen. Das Stromzeitvolumen der Aderhaut wurde dagegen in allen Fällen mit steigendem Augeninnendruck vermindert.

Aus diesen Versuchen schließt RODENHÄUSER, daß die Aderhaut nur mehr oder weniger passiv, der Ciliarkörper aktiv an der Regulation des intraokularen Druckes beteiligt ist. Diese lokal-mechanischen Reaktionen erklären auch das eigenartige anatomische Gefäßverhalten am Auge (RODENHÄUSER). Während nämlich alle übrigen Gefäße des Organismus sich strömungsdynamischen Nachteilen entziehen und dabei sogar ungünstige Verzweigungswinkel in Kauf nehmen, treten die kurzen und die langen hinteren Ciliararterien bereits am hinteren Augenpol in das Auge ein und unterliegen damit in ihrem ganzen Verlauf dem Augeninnendruck. Auch zwischen den beiden Gefäßprovinzen der Uvea bestehen noch Unterschiede, die RODENHÄUSER für das unter Umständen unterschiedliche Verhalten der Ciliarkörper- und Aderhautdurchblutung verantwortlich macht. So verästeln sich die Aa. ciliares post. breves nach ihrem Eintritt in das Auge rasch und münden über kurze "Brückenstücke" (ULLERICH und PODESTA) in das weite Bett der Choriocapillaris, während die beiden Aa. ciliares post. longae unverzweigt in der Suprachorioidea bis in Höhe des Ciliarkörpers verlaufen, ehe sie sich in ihrem Versorgungsgebiet aufteilen.

Nach diesen Untersuchungen wird die Uveadurchblutung entscheidend durch lokal-mechanische Faktoren reguliert. Infolge des relativ hohen Umgebungsdruckes scheinen die Gefäßreaktionen jedoch nach der dilatorischen Seite hin eingeschränkt zu sein. Dies ergibt sich auch aus einer anderen Versuchsreihe, die RODENHÄUSER zur Abklärung der lokal-mechanischen Regulationen anstellte.

Hierzu wurde die intraokulare Durchblutung durch Erhöhung des Augeninnendruckes über ein Standgefäß von 18 mm Hg auf 125 mm Hg unterschiedlich lang gedrosselt. Nach Beendigung der Durchblutungssperre durch Senkung des intraokularen Druckes auf den Ausgangswert stiegen die Durchblutungskurven des Ciliarkörpers und der Aderhaut rasch an, überschritten ihren Ruhewert, um dann schließlich wieder langsam abzufallen.

Im Vergleich zu anderen peripheren Gefäßprovinzen waren die bei der reaktiven Mehrdurchblutung erreichten Durchblutungsmaxima jedoch nur gering und wurden schon nach sehr kurzer Zeit erreicht. Daraus schließt der Autor, daß "eine stärkere Gefäßerweiterung offenbar durch den Augeninnendruck verhindert wird, so daß die Endwerte höchstwahrscheinlich die Maximaldurchblutung bei einem bestimmten effektiven Gefäßinnendruck darstellen". Die während der Durchblutungssperre eingegangene Stoffwechselschuld zeigte sich vielmehr in der Dauer der reaktiven Hyperämie. Bei der Bestimmung der Flächenwerte ergab sich beim Ciliarkörper ein fast proportionaler Anstieg mit der Ischämiedauer, ähnlich dem Verhalten der Muskeldurchblutung (GOLENHOFEN). Bei der Aderhaut dagegen fand sich bereits nach 6 min kein weiterer Anstieg der Flächenwerte.

Mit Hilfe der geschilderten lokal-mechanischen Gefäßregulationen und entsprechenden Änderungen des Kammerwasserabflußwiderstandes im Kammerwinkel ist der Organismus offenbar bestrebt, den Augeninnendruck auf einer für die Funktion des Auges optimalen Höhe konstant zu halten. Neben diesen lokalen Faktoren wirken aber auch noch andere auf die Höhe des intraokularen Druckes ein. So vor allem der arterielle Blutdruck. Wie schon seit langem vermutet (WESSELY) und in

den letzten Jahren vielfach bestätigt wurde, führen Blutdruckveränderungen über Durchblutungsänderungen zu gleichnamigen Schwankungen des Augeninnendruckes.

Auch die von uns getesteten vasodilatorisch wirkenden Substanzen riefen eine mit der Blutdrucksenkung einhergehende Verminderung der Ciliarkörper- und Aderhautdurchblutung und damit verbunden eine Abnahme des Augeninnendruckes hervor. Diese Veränderungen der Durchblutungsgrößen deuten darauf hin, daß sich mit der Senkung des Systemdruckes auch die arterio-venöse Druckdifferenz innerhalb des Auges sowie der Gefäßwiderstand und somit der effektive intravasale Druck geändert haben müssen. Die fehlende Möglichkeit, solch stärkere Schwankungen des allgemeinen Blutdruckes auszugleichen, läßt die Vermutung aufkommen, daß die durch Änderungen des wirksamen endovasalen Druckes hervorgerufenen Regulationsmechanismen bei Überschreitung kritischer Druckwerte - ähnlich wie bei der Niere - versagen.

Im Anschluß an die initiale, durch den Blutdruckabfall ausgelöste Durchblutungsverminderung trat bei einem Teil der von uns geprüften Medikamente eine blutdruckunabhängige Mehrdurchblutung auf. Sie ist sicherlich durch die lokale Pharmakonwirkung bedingt. Höchstwahrscheinlich wird aber die Wirkung der gefäßaktiven Stoffe auf die Uveadurchblutung durch lokal-mechanische Faktoren modifiziert. Da sich aber die arterio-venöse Druckdifferenz und die absoluten Werte des effektiven Gefäßinnendruckes innerhalb des Auges bzw. deren Änderungen nicht meßbar verfolgen lassen, lassen sich darüber keine weiteren Aussagen machen.

Zusammenfassend ist in Übereinstimmung mit anderen Autoren festzustellen, daß die Uveadurchblutung wie jedes andere Organ pharmakologisch zu beeinflussen ist. Die mit vasodilatorischen Pharmaka am intakten Gefäßapparat zu erzielenden Wirkungen sind aber im Vergleich zu anderen Organen nur gering. Demnach ist offenbar unter normalen Verhältnissen der Strömungswiderstand innerhalb des Uveakreislaufs minimal, wofür auch die nur geringgradige Beeinflußbarkeit

der Uveadurchblutung durch Ausschaltung des Sympathicus spricht (NIESEL; ZIEGENSPECK). Allerdings schließen unsere Befunde nicht aus, daß unter pathologischen Bedingungen der pharmakologische Einfluß auf die Uveadurchblutung viel stärker sein kann.

VII. Zusammenfassung

Unsere Maßnahmen zur Behandlung der ständig zunehmenden Durchblutungsstörungen am Auge haben das Ziel, durch Wiederherstellung einer normalen Durchblutung die Grundlage für einen optimalen Stoffwechsel zu schaffen. Da die Gefäßerkrankungen meist mit einer Verengerung der Gefäße einhergehen, kommen für die Pharmakotherapie in erster Linie gefäßerweiternde Mittel in Betracht. Infolge der Unzulänglichkeiten der zur Testung solcher Pharmaka herangezogenen Methoden werden ihre Wirkungen auf die intraokularen Gefäße bisher aber noch recht unterschiedlich beurteilt.

Wir haben uns daher die Aufgabe gestellt, mit einer modernen Methode die Beeinflußbarkeit der Uveadurchblutung durch verschiedene vasodilatorische Substanzen tierexperimentell zu untersuchen. Wenn auch die in Tierversuchen gewonnenen Ergebnisse nicht ohne Einschränkung und in allen Einzelheiten auf den Menschen übertragen werden dürfen, lassen sie doch den grundsätzlichen Wirkungsmechanismus der gefäßerweiternden Pharmaka erkennen.

Die Untersuchungen wurden an insgesamt 25 Katzen in Urethannarkose durchgeführt. Zur transskleralen Messung der Uveadurchblutung benutzten wir den Aderhautmeßkopf sowie den Ciliarkörper-Aderhaut-Saugmeßkopf (RODENHÄUSER 1963), beides Modifikationen des HENSELschen Wärmeleitmessers. Der Augeninnendruck und der arterielle Blutdruck wurden direkt manometrisch über Statham-Elemente fortlaufend aufgezeichnet, die intraokulare Durchblutung mit dem Fluvographen nach HENSEL registriert. Die getesteten Pharmaka Complamin, Segontin, Persantin, Nepresol und Kallikrein wurden je-

weils intravenös über einen in der V. femoralis liegenden Verweilkatheter appliziert.

Alle Substanzen führten zunächst zu einem mehr oder weniger lang anhaltenden Blutdruckabfall, der in seinem Ausmaß von der Dosierung und der Höhe des Ausgangsdruckes abhängig war. Im allgemeinen sahen wir eine stärkere Verminderung bei Ruhewerten unter 1oo mm Hg. Mit dem Blutdruckabfall war stets eine Abnahme der Ciliarkörper- und Aderhautdurchblutung sowie des Augeninnendruckes verbunden. Diese Parallelität war in unseren Versuchen so deutlich, daß man geneigt war, anzunehmen, die Größe der Uveadurchblutung werde ausschließlich vom arteriellen Blutdruck bestimmt. Mit Abklingen der im großen Kreislauf hervorgerufenen Blutdruckwirkung zeigte sich aber dann in manchen Fällen der lokale Effekt der vasoaktiven Pharmaka auf die Uveagefäße. Dabei trat gelegentlich ein voneinander abweichendes Verhalten zwischen Ciliarkörper- und Aderhautdurchblutung auf, wie dies schon RODENHÄUSER unter den verschiedensten Versuchsbedingungen beobachten konnte. Der Augeninnendruck verlief in der Regel entsprechend dem Blutdruck- und Durchblutungsverhalten, wenn auch nicht immer eine zeitlich exakte Übereinstimmung bestand.

Von den geprüften Substanzen zeigten Segontin und Nepresol eine rein blutdruckpassive Wirkung auf die Uveadurchblutung und den intraokularen Druck. Während das Segontin aber nach einem kurzen initialen Abfall eine leichte Steigerung des Blutdruckes bewirkte und damit auch eine geringgradige Zunahme der Ciliarkörper- und Aderhautdurchblutung sowie des Augeninnendruckes, fielen nach Nepresol alle gemessenen Größen über lange Zeit ab und kehrten während der ganzen Beobachtungszeit (über 9o min) nicht zum Ausgangswert zurück. Nach Kallikrein konnten wir neben einem blutdruckpassiven Verhalten der Uveadurchblutung ohne Mehrdurchblutung manchmal eine druckpassive Durchblutungszunahme über beiden Gefäßabschnitten beobachten, die den Blutdruckanstieg um einige Minuten überdauerte. Eine blutdruckunabhängige Mehrdurchblutung sahen wir nur nach Complamin und Persantin.

Bei dem vorwiegend auf die Coronargefäße wirkenden Persantin erreichte in einigen Fällen die Durchblutung ihren Ausgangswert früher als der Blutdruck. In einem Teil der Versuche folgte eine nur wenige Minuten anhaltende blutdruckunabhängige Mehrdurchblutung, häufig nur in der Aderhaut, gelegentlich aber auch gleichzeitig im Ciliarkörper. Auch nach Complamin konnten wir ein unterschiedliches Verhalten der Ciliarkörper- und Aderhautdurchblutung gegenüber dem Blutdruck feststellen. In den meisten Fällen erreichte das Stromzeitvolumen des Ciliarkörpers seinen Ausgangswert einige Minuten vor dem Blutdruck. Anschließend kam es dann entweder im Ciliarkörper oder in der Aderhaut zu einer nicht blutdruckpassiven Durchblutungszunahme.

Für die nur geringgradige Beeinflußbarkeit der intakten Uveagefäße durch vasodilatorische Pharmaka dürften in erster Linie lokal-mechanische Regulationsmechanismen verantwortlich zu machen sein. Sie werden durch Änderungen des effektiven Gefäßinnendruckes ausgelöst und spielen eine nicht unwesentliche Rolle bei der Aufrechterhaltung der Homöostasis (RODENHÄUSER). Bei Überschreiten kritischer Werte des effektiven Gefäßinnendruckes versagen jedoch diese Mechanismen, ähnlich wie in der Niere, woraus sich der blutdruckparallele Verlauf der Uveadurchblutung erklärt.

VIII. Literaturverzeichnis

ASCHOFF, J. u. R. WEVER: Die Anisotropie der Haut für den Wärmetransport
Pflügers Arch. ges.Physiol. 269, 13o (1956)

BAYLISS, W.M.: Die Innervation der Gefäße II. Die Regulation der Blutversorgung.
Erg. Physiol. 5, 319 (19o6)

BEIN, H.J., GROSS, F. TRIPOD, J. u. R. MEIER: Experimentelle Untersuchungen über die Kreislaufwirkung der blutdrucksenkenden Hydrazinophthalazinderivate Apresolin und Nepresol.
Schweiz.med.Wschr. 83, 336 (1953)

BERGER, E., KRAMER, H. u. K. SCHMIDT: Erfahrungsbericht über Complaminmedikation bei Durchblutungsstörungen.
Prakt. Arzt 179, 284 (1962)

BETZ, E., BRAASCH, D. u. H. HENSEL: Die Wirkung von 2,6-Bis-(diaethanolamino)-4,8 dipiperidinopyrimido-(5,4-d)-pyrimidin auf die Durchblutung von Myocard, Gehirn, Niere, Leber, Haut und Muskulatur.
Arzneim.Forsch. 11, 333 (1961)

BETZ, E. u. J.H. RODENHÄUSER: Gleichzeitige Durchblutungsregistrierung von Gehirn, Aderhaut und Ciliarkörper bei Einwirkung vasoaktiver Substanzen.
Klin. Wschr. 4o, 512 (1962)

BILL, A.: Calorimetric procedures for the study of the blood flow through the ciliary region and the choroid in rabbits.
Acta ophthal. 4o, 131 (196o)

BLASCHKE, F.: Behandlungsergebnisse mit Complamin bei Ulcus cruris, Thrombose und arterieller Embolie.
Med. Welt 4o, oooo (1962)

BÖHM, C., SCHLEPPER, M. u. E. WITZLEB: Eine neue koronargefäßerweiternde Substanz.
Dtsch. med. Wschr. 32, 14o5 (196o)

BORNSCHEIN, H. u. A. ZWIAUER: Untersuchungen über die Aderhautdurchblutung bei experimenteller Erhöhung des intraokularen Druckes.
Graef. Arch. Ophthal. 15o, 661 (195o)

BRAASCH, W. u. D. FLECK: Die Beeinflussung von Coronardurchblutung und Sauerstoffversorgung des Herzmuskels durch (N-(3-Phenyl-propyl-(3)-amin. Arzneim.Forsch. 11, 336 (1961)

DIETER, W.: Über Aktionsströme. Ber.Dtsch.Ophthal. Ges. 53, 53 (194o)

EHRENBERG, H.: Ergebnisse von Langzeitbehandlungen mit Complamin Hippokrat. 23, 937 (1961)

FELIX, J.: A clinical and experimental study of the action of tissue extracts on the circulatory system. Acta med.scand. 83, 328 (1934)

FLÜGEL, K.A., E. MENGI u. R. CORI: Klinisch-elektroenzephalographische Erfahrungen bei vasoaktiver Behandlung mit Complamin. Med. Klinik 46, 1831 (1964)

FOLKOW, B.: A study of the factors influenzing the tone of denervated blood vessels perfused at various pressures. Acta physiol.scand. 27, 99 (1953)

FRANK, S. u. H. NASSE: Die Biosynthese und klinische Bedeutung des Coenzyms DPN. Med. Welt 2, 96 (1961)

FREY, E.K., KRAUT, H. u. E. WERLE: Kallikrein, Padutin. Enke Verlag, Stuttgart (195o)

FREY, E.K. u. W. HARTENBACH: Experimentelle Grundlagen der Wirkung von Depot-Padutin. Dtsch.med. Wschr. 78, 1o61 (1953)

FREY, E.K., HARTENBACH, W. u. F. SCHULZ: Depot-Padutin und seine therapeutische Verwendbarkeit. Münch.med. Wschr. 95, 11 (1953)

GEBHARDT, W., DRESSEL, J. STEIM, H. u. H. REINDELL: Die Wirkung des 2,6-Bis(Diaethanolamino)-4,8-dipiperidino-pyrimido (5,4-d)pyrimidins auf den Kreislauf. Arzneim.Forsch. 11, 962 (1961)

GIBBS, F.A.: Thermoelectric blood flow recorder in form of a needle. Proc.Soc.Exper.Biol.a.Med. 31, 141 (1933)

GOLENHOFEN, K. u. G. HILDEBRANDT: Die Reaktion der menschlichen Muskelgefäße auf Durchblutungsdrosselung. Pflügers Arch. 246, 492 (1957)

GOLENHOFEN, K., HENSEL, H. u. J. PAPENBERG: Über die Wirkung von aktivem und inaktivierten Kallikrein auf die Muskel- und Hautdurchblutung des Menschen.
Leistungen und Ergebnisse der neuzeitl. Chirurgie.
Thieme Verlag Stuttgart (1958)

GROSS, F., DRUEY, J. u. R. MEIER: Eine neue Gruppe blutdrucksenkender Substanzen von besonderem Wirkungscharakter.
Experentia Basel 11, 19 (195o)

GROTH, S.: Neurovegetatives Verhalten und Segontin-Applikation.
Ärztl. Forsch. 1, 38 (1961)

HARTENBACH, W.: Über den heutigen Stand der experimentellen und klinischen Untersuchungen der Wirkung und Anwendungsmöglichkeiten von Padutin.
Münch.med. Wschr. 96, 429 (1954)

HEIM, E. u. H. STORCK: Untersuchungen über die Wirkung von Complamin auf den Gesamtkreislauf und die periphere Hautdurchblutung.
Therapeut. Umschau 11, 474 (1961)

HELLWIG, B.: Moderne Arzneimittel.
Wissenschaftl. Verlagsgesellsch.
Stuttgart (1961)

HEMMER, R. u. E. DIEZEMANN: Die Wirkung des 7-(2-Hydroxy-3-(N-2-hydroxyäthyl-N-methylamino) propyl)-1,3-dimethylxanthin-pyridin-3-carboxylat auf Liquordruck und cerebrale Durchblutung.
Arzneim. Forsch. 12, 672 (1962)

HENSEL, H.: Fortlaufende Wärmeleitfähigkeits- und Durchblutungsmessung im Gewebe mit einer Differential-Calorimetersonde.
Ber. Physiol. 162, 36o (1953/54)

HENSEL, H.: Meßkopf zur Durchblutungsregistrierung an Oberflächen.
Pflügers Arch. ges. Physiol. 268, 6o4 (1959)

HENSEL, H. u. K.D. BOCK: Durchblutung und Wärmeleitfähigkeit des menschlichen Muskels.
Pflügers Arch. ges. Physiol. 26o, 361 (1955)

HEYCK, H.: Die Wirkung von Phenylpropyldiphenylpropylamin, einer neuen gefäßerweiternden Substanz auf die Durchblutung und den Stoffwechsel des Gehirns bei zerebralen Gefäßstörungen.
Med. Klin. 56, 1327 (1961)

HOCKERTS, Th. u. G. BÖGELMANN: Untersuchungen über die Wirkung von 2,6-Bis(diaethanol-amino)-4,8-dipiperidino-pyrimido (5,4-d) pyrimidin auf Herz und Kreislauf.
Arzneim.Forsch. 9, 47 (1959)

HOLLWICH, F. u. A. WETHMAR: Gefäßerweiternder Einfluß körpereigener und körperfremder Stoffe auf die Arterien der Netzhaut.
Leistungen und Ergebnisse der neuzeitl. Chirurgie.
Thieme Verlag, Stuttgart (1958)

KADATZ, R.: Die pharmakologischen Eigenschaften der neuen coronarerweiternden Substanz 2,6 Bis (diaethanolamino)-4,8-dipiperidinopyrimido (5,4-d)-pyrimidin.
Arzneim.Forsch. 9, 39 (1959)

KAPPERT, A.: Experimentelle und klinische Erfahrungen mit Complamin bei zerebralen und peripheren Durchblutungsstörungen.
Praxis.Schweiz.Rundschau für Medizin 34, 861 (1961)

KESSENS, L.: Über die Behandlung der Zerebralsklerose mit Complamin.
Med. Welt 47, 2517 (196o)

KNIPPING, H.W., BOLT, W. u. K. MIKULICZ: Klinische Erfahrungen und experimentelle Untersuchungen mit einem neuen Pyrimido-pyrimidin-Derivat.
Arzneim.Forsch. 1o, 364 (196o)

KOCHSIEK, K., H.J. BRETSCHNEIDER u. F. SCHELER: Vergleichende experimentelle Untersuchungen über die coronargefäßerweiternde Wirkung von Phenylpropyl-diphenyl-propyl-amin.
Arzneim.Forsch. 1o, 576 (196o)

KURUS, W.: Über ein Ganglienzellsystem der menschlichen Aderhaut.
Klin.Mbl.Augenhk. 127, 198 (1955)

LINDNER, E.: Phenyl-propyl-diphenyl-propylamin, eine neue Substanz mit coronargefäßerweiternder Wirkung. Arzneim.Forsch. 1o, 569 (196o)

MAU, G.: Beitrag zur Therapie der Durchblutungsstörungen und degenerativen Veränderungen des Augenhintergrundes. Klin.Mbl. Augenhk. 141, 61o (1962)

MEVES, H.: Zur Struktur der Netzhautarterien. Graef. Arch.Ophthal. 148, 459 (1948)

MIKUNI, M. u. Y. IBARAKI: Klinische Erfahrungen mit Padutin bei der Netzhautvenenthrombose. Klin.Mbl.Augenhk. 128, 323 (1956)

MØLLER, K.O.: Pharmakologie. Benno Schwabe Verlag, Basel / Stuttgart (1961)

NIESEL, P. u. P. KONSTAS: Versuche zur Registrierung der Aderhautdurchblutung bei Kaninchen. Ber.Dtsch.Ophthal. Ges. 62, 15o (1959)

NIESEL, P.: Messungen von experimentell erzeugten Änderungen der Aderhautdurchblutung bei Kaninchen. Habil-Schrift, Verlag S. Karger, Basel-New York (1962)

PAPENBERG, J. u. H. HENSEL: Über die kombinierte Wirkung von Kallikrein und Nor-Adrenalin auf die Muskel- und Hautdurchblutung des Menschen. Naunyn-Schmiedebergs Arch.exp.Path. und Pharm. 236, 459 (1959)

PABST, W. u. J. HECK: Das Elektroretinogramm bei Zirkulationsstörungen der Netzhaut und seine Beeinflussung durch gefäßerweiternde Mittel, O_2-Beatmung und Hyperglykämie. Klin.Mbl.Augenhk. 131, 598 (1957)

PAU, H.: Glaukombelastung durch Steigerung des Blutdruckes. Klin.Mbl.Augenhk. 125, 45 (1954)

PÜTZ, L. u. H. POSTHOFEN: Die Behandlung des Hochdruckes mit Nepresol. Dtsch.med.Wschr. 79, 1257 (1954)

RATSCHOW, M. u. W. SCHOOP: Ergebnisse von 2o Kliniken mit der Segontin-Behandlung der Angina pectoris. Med.Klin. 33, 1436 (196o)

RODENHÄUSER, J.H.: Eine Methode zur fortlaufenden Registrierung der Aderhautdurchblutung beim Menschen. Ber.Dtsch.Ophthal. Ges. 63, 5o5 (196o)

RODENHÄUSER, J.H.: Experimentelle Studien über die intraokularen Kreislauf- und Druckregulationen. Habil-Schrift (1961)

RODENHÄUSER, J.H.: Beziehungen zwischen der Durchblutung von Aderhaut und Ciliarkörper und der Regulation des intraokularen Druckes. Ber.Dtsch.Ophthal. Ges. 64, 98 (1961)

RODENHÄUSER, J.H.: Neue Saugmeßköpfe zur gleichzeitigen, getrennten Erfassung der Ciliarkörper- und Aderhautdurchblutung beim Menschen. Ber.Dtsch.Ophthal. Ges. 65, 577 (1963)

RODENHÄUSER, J.H.: Uveadurchblutung und Augeninnendruck. Bücherei des Augenarztes 42, (1963) Enke Verlag, Stuttgart

RODENHÄUSER, J.H.: Das Verhalten der Uveadurchblutung bei Perfusion der Vorderkammer. Ber.Dtsch.Ophthal. Ges. 67, 178 (1965)

RODENHÄUSER, J.H.: Über lokal-chemische Regulationen der Uveagefäße. XX. Internationaler Ophthalmologen-Kongress 1966 München (im Druck)

RODENHÄUSER, J.H. u. W. SEIDEL: Fortlaufende Registrierung der Aderhautdurchblutung mit dem Wärmeleitmesser nach HENSEL. Pflügers Arch. ges. Physiol. 275, 555 (1962)

ROHEN, J.: Anatomie des Auges Der Augenarzt, Thieme Verlag, Stuttgart (1958)

SALA, G.: Verhalten der Augenspannung und des Netzhautarteriendruckes beim Menschen nach i.v. Adrenalinspritzung. Ref.: Zbl. Ophthal. 42, 594 (1939)

v. SALLMANN, L., MACRI, F.J., WANKO, Th. u. P.A. GRIMES: Some mechanism of centrally induced eye pressure responses. Amer. J. Ophthal. 42, 13o (1956)

SAUTTER, H.: Über Durchblutungsstörungen des hinteren Bulbusabschnittes und ihre Behandlung. Augenheilk. in Klinik und Praxis Enke Verlag, Stuttgart (1958)

SAUTTER, H.: Zur Klinik der arteriellen Durchblutungsstörungen der Netzhaut. Klin.Mbl.Augenhk. 116, 471 (195o)

SAUTTER, H. u. R. SEITZ: Untersuchungen über die Beziehungen zwischen Zentral- und Ciliargefäßsystem im Bereich der Lamina cribrosa. Graef. Arch. Ophthal. 152,413 (1952)

SAUTTER, H., HAGER, H. u. R. SEITZ: Experimentelle Vitalfärbung des Augenhintergrundes, Untersuchungen über die Anatomie und Funktion des Zentralgefäßkreislaufes, seine Abhängigkeit vom vegetativen System und seine pharmakologische Beeinflussung. Graef. Arch. Ophthal. 155, 115 (1954)

SCHLEGEL, H.J.: Spontan und medikamentös beeinflußte Plethysmogramme der Aderhaut. Ber.Dtsch.Ophthal. Ges. 62, 153 (1959)

SCHÜNE, H.H. u. E. LINDNER: Die Wirkung des N(3-Phenyl-propyl-(2))-1,1-diphenyl-propyl-(3)-amins auf den Stoffwechsel von Serotonin und Nor-Adrenalin. Arzneim.Forsch. 1o, 583 (196o)

SCHREIBER, H.: Untersuchungen über die Änderung der Durchblutungsgröße des Gehirns unter 3-(Methyl-oxyaethylamino)-2-oxypropyl-theophyllin-nikotinat mit Hilfe der Schädelrheographie. Med. Klin. 13, 5o9 (196o)

SEIDEL, W., RODENHÄUSER J.H., HAGIHARA, Y. u. H. HENSEL: Fortlaufende Registrierung der Aderhautdurchblutung des Auges. Pflügers Arch. ges. Physiol. 272, 7o (196o)

SIESS, M.: Funktion und Energiestoffwechsel des erschöpften Herzmuskels unter der Wirkung von 2,6-Bis-(diaethanolamino)-4,8-dipiperidino-pyrimido(5,4-d) pyrimidin. Arzneim.Forsch. 12, 683 (1962)

SPERLING, M.: Klinische Erfahrungen in der Behandlung peripherer Durchblutungsstörungen mit Complamin. Münch.med.Wschr. 104, 1273 (1962)

STAMM, H.: Untersuchungen zur fibrinolytischen Wirkung von 7(2-Hydroxy-3-(N-2-hydroxyaethyl-N-methylamino)-propyl)-1,3-dimethyl-xanthin-pyridin-3-carboxylat. Arzneim.Forsch. 12, 679 (1962)

STAENGLEN, K.: Retinale Hyperämiebehandlung mit einem neuen Wirkstoff. Dtsch.med.Wschr. 80, 1239 (1955)

STAENGLEN, K.: Über Probleme und tierexperimentelle Ergebnisse der retinalen Hyperämiebehandlung. Graef. Arch. Ophthal. 157, 559 (1956)

THIEL, R.: Arterielle Durchblutungsstörungen des Sehnerven und der Netzhaut. Dtsch.med. Wschr. 79, 329 (1954)

THURANSZKY, K.: Der Blutkreislauf der Netzhaut. Verlag der Ungar. Akademie der Wissenschaften (1957)

WESSELY, K.: Experimentelle Untersuchungen über den Augendruck sowie über qualitative und quantitative Beeinflussung des intraokularen Flüssigkeitswechsels. Arch. Augenhk. 60, 1 (1908)

WETHMAR, A.: Über den Einfluß gefäßerweiternder Mittel auf die Gefäße der Netzhaut. Klin.Mbl.Augenhk. 129, 231 (1956)

WOHLRAB, F.: Die Wirkung von Segontin auf die histochemisch nachweisbare Monoaminooxydaseaktivität in der Meerschweinchenniere. Klin.Wschr. 39, 699 (1961)

WONG, V.G. u. F.J. MACRI: Vasculature of the cat eye. Arch. Ophthal. 72, 351 (1964)

ZIEGENSPECK, U.: Tierexperimentelle Untersuchungen über die Beeinflußbarkeit der Uveadurchblutung und des Augeninnendruckes durch den Sympathicus. Dissertation Marburg/Lahn (1966)

Herrn Professor Dr. med. W. Straub danke ich für die Arbeitsmöglichkeit an der Universitäts - Augenklinik Marburg.

Für die Überlassung des Themas sowie für zahlreiche Anregungen und Ratschläge möchte ich an dieser Stelle Herrn Doz. Dr. med. J.H. Rodenhäuser besonders herzlich danken.

Ebenfalls gebührt mein Dank Fräulein R. Weidler, med.techn. Assistentin der Univ.-Augenklinik, für die bereitwillige Hilfe bei den Tierexperimenten sowie Frau M. Ursprung, Leiterin der Labor- und Fotoabteilung der Univ.-Augenklinik, für die Anfertigung der Fotos.

L e b e n s l a u f

Am 15.2.1939 wurde ich als Tochter des Ingenieurs Franz Pohl und seiner Ehefrau Ludmilla, geb. Zohner, in Berlin geboren.

Nach der Volksschule in Blankenfelde (Krs. Teltow) und in Stuttgart besuchte ich von 1949 - 1955 das Hölderlin-Gymnasium in Stuttgart und von 1955 - 1959 die Jacob-Grimm-Schule in Kassel, wo ich 1959 die Reifeprüfung ablegte.

Im Sommer-Semester 1959 begann ich an der Justus-Liebig-Universität in Gießen mit dem Studium der Medizin und bestand dort am 28.7.1961 die ärztliche Vorprüfung. Während des Winter-Semesters 1961/62 studierte ich an der Albert-Ludwig-Universität in Freiburg. Im Sommer-Semester 1962 immatrikulierte ich mich an der Philipps-Universität in Marburg und legte hier am 4.2.1965 das Medizinische Staatsexamen ab. Im März 1965 begann ich mit der Ableistung der Medizinal-Assistentenzeit.
Seit dem 2.7.1966 bin ich mit Med.Kand. Lars Bröte verheiratet.

Meine akademischen Lehrer waren die Herren Professoren und Dozenten:

In Gießen:
Ankel, v. Denffer, Hanle, Hofer, Kerber, Kröhnke, Rollhäuser, Schuchardt, Staudinger, Thauer.

In Freiburg:
Bilger, Büchner, Haas, Heilmeyer, Hoffmann, v. Pein, Rehn, Schubothe, Schuhmacher, Stegmann, Wimhöfer, Wöhler.

In Marburg:
Amon, Beckmann, Berendes, Bickel, Bock, Braun-Falco, Du Mesnil de Rochemont, Ehrhardt, Exner, Gedigk, Grüter, Hamm, Harbauer, Hartmann, Heuser, Hildebrandt, Hornung, Huber, Jacob, Kottmeyer, Krüpe, Lang, Linneweh, Lübbers, Martini, Marx, Maurath, Neubauer, Nieth, Overbeck, Rodenhäuser, Saalfeld, Sauer, Schadewaldt, Schleyer, Schmidt, Schölmerich, Schwaiger, Siegert, Siess, Solth, Stender, Stutte, Straub, Streicher, Würterle.